

T.C.
RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BAZI AZAKALKON BİLEŞİKLERİNİN PİRAZOL, SCHIFF BAZI,
N-ALKİL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK
AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

NEDİME ÇALIŞKAN

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. ASU USTA

TEZ JÜRİLERİ

DOÇ. DR. AHMET YAŞAR

YRD. DOÇ. DR. NESRİN KARAALİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

RİZE-2018

Her Hakkı Saklıdır

T.C.
RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BAZI AZAKALKON BİLEŞİKLERİNİN PİRAZOL, SCHIFF BAZI, N-ALKİL
TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN
İNCELENMESİ**

Doç. Dr. Asu USTA danışmanlığında Nedime ÇALIŞKAN tarafından hazırlanan bu çalışma, Enstitü Yönetim Kurulu kararıyla oluşturulan jüri tarafından 21/02/2018 tarihinde Kimya Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS** tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Unvanı Adı Soyadı

İmzası

Başkan : Doç. Dr. Asu USTA

Üye : Doç. Dr. Ahmet YAŞAR

Üye : Yrd. Doç. Dr. Nesrin KARAALI

(Handwritten signatures of the jury members)

Doc. Dr. Ferhat KALAYCI

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRÜ



ÖNSÖZ

Kalkon yapısının kimyasal aktifliği, kalkon analogu bileşikler ile türevlerinin çeşitli alanlarda kullanılabilir olması ve aynı zamanda geniş spektrumdaki biyolojik etkinlikleri farklı alanlarda çalışan araştırmacılar için çalışılmaya değer görülmüştür. Bu nedenle “Bazı Azakalkon Bileşiklerinin Pirazol, Schiff Bazı, N-Alkil Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi” adlı bu çalışma Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü’nde gerçekleştirilip, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı’nda “Yüksek Lisans Tezi” olarak hazırlanmıştır..

Bu tez çalışmasının tamamlama süresince bana bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren, ilgi ve desteğini esirgemeyen, danışman hocam Sayın Doç. Dr. Asu USTA’ya sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Yüksek lisans eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü’nün değerli öğretim üyelerine teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım süresince IR spektrumlarının çekilmesindeki katkılarından dolayı Sayın Arş.Gör. Günay KAYA KANTAR, Sayın Arş.Gör. Gülay AKYÜZ, NMR spektrumlarının çekilmesindeki katkılarından dolayı Sayın Uzman Adem DEMİR’e, biyolojik özelliklerin incelenmesindeki katkılarından dolayı Biyoloji Bölümü öğretim üyelerinden Sayın Doç. Dr. Fatih Şaban BERİŞ’e, teşekkür ederim.

Ayrıca bu süreç içerisinde her zaman maddi ve manevi destekleriyle yanımda olan başta babam olmak üzere ailemin bütün fertlerine teşekkür ederim.

Nedime ÇALIŞKAN

TEZ ETİK BEYANNAMESİ

Tarafımdan hazırlanan “Bazı Azakalkon Bileşiklerinin Pirazol, Schiff Bazı, N-Alkil Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi” başlıklı bu tezin, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesindeki hususlara uygun olarak hazırladığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal işlemi kabul ettiğimi beyan ederim. 01/03/2018


Nedime ÇALIŞKAN

Uyarı: Bu tezde kullanılan özgün ve/veya başka kaynaklardan sunulan içeriğin kaynak olarak kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

ÖZET

BAZI AZAKALKON BİLEŞİKLERİNİN PİRAZOL, SCHIFF BAZI, N-ALKİL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Nedime ÇALIŞKAN

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi
Danışmanı: Doç. Dr. Asu USTA

Çalışmanın ilk bölümünde, kalkon türü doğal bileşiklere alternatif olarak 3 adet azakalkon bileşik: (2E)-1-(4-aminofenil)-3-(4-piridil)-2-propen-1-on, **1**; (2E)-1-(4-aminofenil)-3-(3-piridil)-2-propen-1-on, **2**; (2E)-1-(4-aminofenil)-3-(2-piridil)-2-propen-1-on, **3** Claisen-Schmidt reaksiyonuna göre sentezlendi. Ardından **1-3** nolu bileşiklerin Schiff bazı, pirazol ve N-alkil substituye türevleri olan **4-13** nolu bileşikler ile birlikte toplam 13 bileşik sentezlendi. Yapılan literatür araştırmaları sonucunda **4-13** nolu bileşiklerin yeni bileşikler oldukları tespit edildi. Sentezlenen bileşiklerin yapıları 1D NMR (¹H NMR ve ¹³C NMR) ve FT-IR teknikleriyle aydınlatıldı. Çalışmanın ikinci bölümünde ise sentezlenen 13 bileşiğin antimikrobiyal analizleri yapıldı.

2018, 88 sayfa

Anahtar Kelimeler: Azakalkon, Schiff bazı, Pirazol, N-substituye azakalkon, Antimikrobiyal Aktivite

ABSTRACT

SYNTHESIS OF PYRAZOLE, SCHIFF BASE, N-ALKYL DERIVATIONS OF SOME AZACHALCONE COMPOUNDS AND INVESTIGATION OF BIOLOGICAL ACTIVITIES

Nedime ÇALIŞKAN

Recep Tayyip Erdoğan University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry
Master Thesis
Supervisor: Assoc. Prof. Asu USTA

In the first part of this work, three compounds, including azachalcones, which are alternative of the natural chalcone-type compounds; (2*E*)-1-(4-aminophenyl)-3-(4-pyridyl)-2-propen-1-one, **1**; (2*E*)-1-(4-aminophenyl)-3-(3-pyridyl)-2-propen-1-one, **2**; (2*E*)-1-(4-aminophenyl)-3-(2-pyridyl)-2-propen-1-one, **3** were synthesized according to Claisen-Schmidt reaction. Then, Schiff base, Pyrazole and N-alkyl substituted derivatives of **1-3** compounds, **4-13** compounds, total of 13 compounds, were synthesized. In the literature research, compounds **4-13** were found to be new. The structures of the synthesized compounds were identified by 1D NMR (¹H NMR ve ¹³C NMR) and FT-IR. In the second part of the work, antimicrobial properties of 13 compounds synthesized were investigated.

2018, 88 pages

Keywords: Azachalcone, Schiff base, Pyrazole, N-substituted azachalcone, Antimicrobial Activities

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
TEZ ETİK BEYANNAMESİ.....	II
ÖZET	III
ABSTRACT.....	IV
İÇİNDEKİLER	V
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
TABLolar DİZİNİ.....	VIII
SEMBOLLER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	IX
1. GENEL BİLGİLER.....	1
1.1. Giriş	1
1.2. Kalkonlar	3
1.3. Azokalkonlar	5
1.4. Alkillendirme Reaksiyonları.....	6
1.5. Schiff Bazları	7
1.6. Pirazoller.....	9
1.7. Yapı Aydınlatmasında Kullanılan Yöntemler	11
1.7.1. IR Spektroskopisi	11
1.7.2. NMR Spektroskopisi	11
1.7.2.1 ¹ H NMR Spektrumu	11
1.7.2.2. ¹³ C NMR Spektrumu	12
1.7.2.3. APT Spektrumu	12
1.7.3. Kromatografi	12
1.7.3.1. İnce Tabaka Kromatografisi	13
1.7.3.2. İnce Tabaka Kromatografisinin Uygulanması.....	14
1.7.3.3. Kolon Kromatografisi.....	15
1.7.3.4. Kolon Kromatografisinin Uygulanması	16
2. YAPILAN ÇALIŞMALAR.....	18
2.1. Kullanılan Cihazlar.....	18
2.2. Kullanılan Kimyasallar.....	18
2.3. 1-13 Nolu Bileşiklerin Sentezi	19
2.3.1. 1 Nolu Bileşiğin Sentezi	19

2.3.2.	2 Nolu Bileşimin Sentezi	20
2.3.3.	3 Nolu Bileşimin Sentezi	20
2.3.4.	4 Nolu Bileşimin Sentezi	20
2.3.5.	5 Nolu Bileşimin Sentezi	21
2.3.6.	6 Nolu Bileşimin Sentezi	21
2.3.7.	7 Nolu Bileşimin Sentezi	22
2.3.8.	8 Nolu Bileşimin Sentezi	22
2.3.9.	9 Nolu Bileşimin Sentezi	23
2.3.10.	10 Nolu Bileşimin Sentezi	23
2.3.11.	11 Nolu Bileşimin Sentezi	23
2.3.12.	12 Nolu Bileşimin Sentezi	24
2.3.13.	13 Nolu Bileşimin Sentezi	24
2.4.	Anti-mikrobiyal Aktivite Tayini	25
3.	BULGULAR	26
3.1.	Sentezlenen Azakalkon Bileşikleri	26
3.2.	Sentezlenen Azakalkonların Schiff Bazı Türevleri	26
3.3.	Sentezlenen Azakalkonların Pirazol Türevleri	27
3.4.	Azakalkonların Alkillendirilmesi	28
3.5.	Anti- mikrobiyal Aktivite	29
4.	TARTIŞMA	31
4.1.	1-3 Nolu Azakalkon Bileşiklerinin Reaksiyon Mekanizması ve Yapılarının Aydınlatılması	31
4.2.	4-6 Nolu Bileşiklerinin Reaksiyon Mekanizması ve Yapılarının Aydınlatılması	35
4.3.	7-9 Nolu Bileşiklerinin Reaksiyon Mekanizması ve Yapılarının Aydınlatılması	39
4.4.	10-13 Nolu Bileşiklerinin Reaksiyon Mekanizması ve Yapılarının Aydınlatılması	43
4.5.	Anti- mikrobiyal Aktivite Sonuçları	48
5.	SONUÇLAR	50
6.	ÖNERİLER	52
	KAYNAKLAR	53
	EKLER	62
	ÖZGEÇMİŞ	88

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Kalkonun ana yapısı ve numaralandırılması	3
Şekil 2. Literatürden alınan kalkon bileşiği örnekleri	4
Şekil 3. Kalkon bileşiklerinden sentezlenebilen bazı bileşikler	5
Şekil 4. Azakalkon bileşiklerinin ana yapısı	6
Şekil 5. Literatürden alınan azakalkon bileşiği örnekleri	6
Şekil 6. Literatürden alınan N-substituye azakalkon örnekleri	7
Şekil 7. Aromatik aminlerden elde edilen schiff bazı örnekleri	8
Şekil 8. Literatürden alınan schiff bazı örnekleri	8
Şekil 9. Pirazol halkasının genel yapısı	9
Şekil 10. Doğal pirazol bileşik örnekleri	9
Şekil 11. Sentetik pirazol bileşik örnekleri	10
Şekil 12. Sentezlenen azakalkon bileşikleri	26
Şekil 13. Sentezlenen azakalkon bileşiklerinin schiff bazı türevleri	27
Şekil 14. Sentezlenen azakalkon bileşiklerinin pirazol türevleri	28
Şekil 15. Sentezlenen azakalkon bileşiklerinin N-alkil türevleri	29
Şekil 16. 1-3 nolu bileşiklerin sentez mekanizması	31
Şekil 17. 4-6 nolu bileşiklerin sentez mekanizması	35
Şekil 18. 4-6 nolu bileşiklerin molekül yapısı	36
Şekil 19. 7-9 nolu bileşiklerin sentez mekanizması	39
Şekil 20. 7-9 nolu bileşiklerin molekül yapısı	41
Şekil 21. 10-13 nolu bileşiklerin sentez reaksiyonları	43
Şekil 22. 10-12 nolu bileşiklerin molekül yapısı	45
Şekil 23. 11-13 nolu bileşiklerin molekül yapısı	46
Ek Şekil 1. 1 nolu bileşiğin ¹ H NMR spektrumu, DMSO-d ₆	62
Ek Şekil 2. 1 nolu bileşiğin APT spektrumu, DMSO-d ₆	62
Ek Şekil 3. 1 nolu bileşiğin IR spektrumu	63
Ek Şekil 4. 2 nolu bileşiğin ¹ H NMR spektrumu, DMSO-d ₆	64
Ek Şekil 5. 2 nolu bileşiğin APT spektrumu, DMSO-d ₆	64
Ek Şekil 6. 2 nolu bileşiğin IR spektrumu	65
Ek Şekil 7. 3 nolu bileşiğin ¹ H NMR spektrumu, DMSO-d ₆	66
Ek Şekil 8. 3 nolu bileşiğin APT spektrumu, DMSO-d ₆	66

Ek Şekil 9. 3 nolu bileşiğin IR spektrumu	67
Ek Şekil 10. 4 nolu bileşiğin ¹ H NMR spektrumu, CDCl ₃	68
Ek Şekil 11. 4 nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl ₃	68
Ek Şekil 12. 4 nolu bileşiğin IR spektrumu	69
Ek Şekil 13. 5 nolu bileşiğin ¹ H NMR spektrumu, CDCl ₃	70
Ek Şekil 14. 5 nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl ₃	70
Ek Şekil 15. 5 nolu bileşiğin IR spektrumu	71
Ek Şekil 16. 6 nolu bileşiğin ¹ H NMR spektrumu, CDCl ₃	72
Ek Şekil 17. 6 nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl ₃	72
Ek Şekil 18. 6 nolu bileşiğin IR spektrumu	73
Ek Şekil 19. 7 nolu bileşiğin ¹ H NMR spektrumu, DMSO-d ₆	74
Ek Şekil 20. 7 nolu bileşiğin APT spektrumu, DMSO-d ₆	74
Ek Şekil 21. 7 nolu bileşiğin IR spektrumu	75
Ek Şekil 22. 8 nolu bileşiğin ¹ H NMR spektrumu, DMSO-d ₆	76
Ek Şekil 23. 8 nolu bileşiğin APT spektrumu, DMSO-d ₆	76
Ek Şekil 24. 8 nolu bileşiğin IR spektrumu	77
Ek Şekil 25. 9 nolu bileşiğin ¹ H NMR spektrumu, DMSO-d ₆	78
Ek Şekil 26. 9 nolu bileşiğin APT spektrumu, DMSO-d ₆	78
Ek Şekil 27. 9 nolu bileşiğin IR spektrumu	79
Ek Şekil 28. 10 nolu bileşiğin ¹ H NMR spektrumu, CDCl ₃	80
Ek Şekil 29. 10 nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl ₃	80
Ek Şekil 30. 10 nolu bileşiğin IR spektrumu	81
Ek Şekil 31. 11 nolu bileşiğin ¹ H NMR spektrumu, DMSO-d ₆	82
Ek Şekil 32. 11 nolu bileşiğin APT spektrumu, DMSO-d ₆	82
Ek Şekil 33. 11 nolu bileşiğin IR spektrumu	83
Ek Şekil 34. 12 nolu bileşiğin ¹ H NMR spektrumu, DMSO-d ₆	84
Ek Şekil 35. 12 nolu bileşiğin APT spektrumu, DMSO-d ₆	84
Ek Şekil 36. 12 nolu bileşiğin IR spektrumu	85
Ek Şekil 37. 13 nolu bileşiğin ¹ H NMR spektrumu, DMSO-d ₆	86
Ek Şekil 38. 13 nolu bileşiğin APT spektrumu, DMSO-d ₆	86
Ek Şekil 39. 13 nolu bileşiğin IR spektrumu	87

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Kullanılan çözücü ve kıyasallar	18
Tablo 2. 1-3 Nolu bileşiklerin ¹ H NMR ve ¹³ C NMR spektrum değerleri, DMSO	33
Tablo 3. 1-3 Nolu bileşiklerin IR absorpsiyon bandları (cm ⁻¹)	34
Tablo 4. 4-6 Nolu bileşiklerin ¹ H NMR ve ¹³ C NMR spektrum değerleri, CDCl ₃	36
Tablo 5 4-6 Nolu bileşiklerin IR absorpsiyon bandları (cm ⁻¹)	38
Tablo 6. 7-9 Nolu bileşiklerin ¹ H NMR ve ¹³ C NMR spektrum değerleri, DMSO	41
Tablo 7. 7-9 Nolu bileşiklerin IR absorpsiyon bandları (cm ⁻¹)	42
Tablo 8. 10-12 Nolu bileşiklerin ¹ H NMR ve ¹³ C NMR spektrum değerleri, DMSO	45
Tablo 9. 11-13 Nolu bileşiklerin ¹ H NMR ve ¹³ C NMR spektrum değerleri,	46
DMSO	46
Tablo 10. 10-13 Nolu bileşiklerin IR absorpsiyon bandları (cm ⁻¹)	47
Tablo 11. 10-13 Nolu bileşiklere ait in-vitro antibakteriyel aktivite sonuçları	48

SEMBOLLER ve KISALTMALAR DİZİNİ

%	Yüzde
°C	Santigrat Derece
¹³ C NMR	Karbon Sayısını Veren Spektrum
¹ H NMR	Bir Boyutlu Nükleer Manyetik Rezonans Spektrumu
APT	Karbon Türünü Belirten Spektrum
CDCl ₃	Dötero Kloroform
DMSO	Dimetil Sülfoksit
e.n.	Erime Noktası
g	Gram
IR	Infrared Spektrumu
ITK	İnce Tabaka Kromatografisi
<i>J</i>	Etkileşme Sabiti
mL	Mililitre
mmol	Milimol
nm	Dalga Boyu
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
PİTK	Preperatif İnce Tabaka Kromatografisi
ppm	Milyonda Bir Kısım
Rf	Maddenin Yürümesinin Çözücünün Yürümesine Oranı
TMS	Tetra Metil Silan

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Giriş

Bitkilerin sentezleyebildiği ve izole edilebilen 8000'den fazla fenolik bileşiğin büyük bir kısmının flavonoid olduğu ifade edilmiştir (Bravo, 1998; Wollgast vd., 2000). Flavonoidler ilk olarak 1936 yılında Albert Szent-Györgyi tarafından limondan elde edilmiş olup kılcal damar geçirgenliğini azalttıkları, yani kan sızmasını önledikleri ortaya konulmuştur. Bu özelliğiyle elde edilen ilk iki flavonoid P2 vitamini (geçirgenlik vitamini) olarak anılmıştır (Hertog and Hollman, 1996). Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarla günümüze kadar 5000'den fazla flavonoid türevi izole edilmiş ve yapıları aydınlatılmıştır. Kimi zaman polifenoller olarak da anılan flavonoidlerin kansere karşı aktivite gösterdikleri, anti-oksidant, anti-tümör ve anti-viral özelliğe sahip oldukları belirtilmiştir (Buhler ve Miranda, 2000; Torre vd., 2002; Chowdhury vd., 2002).

Kalkonlar da flavonoid ailesinde yer alan ve özellikle keto vinil türevli olmalarından dolayı dikkat çekici biyolojik etkinliklere sahip bileşiklerdir (Jovanovic vd., 1999; Budhiraja vd., 2011; Albuquerque vd., 2014). Araştırmalar, laboratuvar ortamında sentezlenebilen birçok kalkon analogunun anti-kanser, anti-inflamatuvar, anti-invasiv, anti-tüberküloz, anti-leismanial, anti-ülseratif, anti-fungal, sitotoksik ve enzim inhibitörü gibi biyolojik etkinlik gösterdiklerini, anti-oksidant, anti-malarial ve anti-tümör ajanı olduklarını ve bazı kalkon türevlerinin anti-HIV aktivitesine sahip olduklarını doğrulamıştır (Usta vd., 2007; Budhiraja vd., 2011; Garg ve Raghav, 2013; Albuquerque vd., 2014; Sapra vd., 2016). Tıbbi kullanımlarının yanı sıra dayanıklılık arttırıcı olarak polimerlerde, UV-absorbsiyon filtreleri olarak optik materyallerde, yiyecek endüstrisi gibi birçok farklı alanda da kullanım potansiyelleri bulunmaktadır (Fayed ve Awad, 2004; Shettigar vd., 2010)

Bu bileşiklere alternatif olarak, çalışmanın ilk bölümünde, hetero halkalı kalkonoid türü **1-3** nolu bileşikler, 4-aminoasetofenon ile 2-, 3- ve 4-piridin karbaldehitten başlayarak Claisen-Schmidt (aldol) reaksiyonlarına göre sentezlenmiştir.

Schiff bazları, anti-oksidant, anti-invasiv, anti-vitral, anti-piretik, anti-inflamatuvar, anti-depresant, kan basıncını düşürme etkileri gibi biyolojik

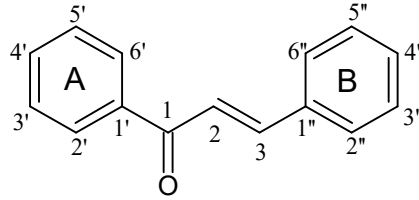
aktivitelerinden ve birçok enzimatik reaksiyonda ara ürün olma özelliklerinden dolayı biyokimya (Sawarkar vd., 2012; Kirubavathy vd., 2017); bazı metal iyonlarına karşı spesifik reaksiyon verebilmelerinden ötürü analitik kimya olmak üzere kimyanın çeşitli alanlarında kullanılabilme özelliklerine sahiptirler (Dhar, 2015). Ayrıca Schiff bazları renkli olmalarından dolayı boya endüstrisinde en çok da tekstil alanında, polimer teknolojisinde, tarım alanında, roket hazırlanması aşamasında, parfüm ve ilaç sanayisi gibi alanlarda kendine yer edinmişlerdir (Zeishen vd., 1987; Dığrak vd., 1997; Kirubavathy vd., 2017).

Pirazol türevleri; önemli biyolojik aktiviteye sahip olmalarından ötürü son zamanlarda farmasötik kimyada ilgi odağı haline gelmiştir (Özdemir, 2010). Pirazol halkası taşıyan bileşikler, anti-piretik, anti-mikrobiyal, anti-viral, anti-tümöral, anti-depresant gibi birçok etkilere sahiptirler. Böyle geniş bir aktiviteye sahip oldukları için hem teşhis hem de tedavi amaçlı ilaçların yapımında kullanılmaktadırlar (Maden vd., 2012). Ayrıca ucuz çıkış maddelerinden kolayca elde edilebilmeleri ve çok geniş renk aralığına sahip olmalarından dolayı boyar madde endüstrisinde kullanılmaktadırlar (Atay vd., 2016).

Literatür araştırmaları, biyodinamik heterosiklik bir sistemin bir diğeri ile birleştirilmesi sonucu elde edilen molekülün daha gelişmiş bir aktiviteye sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca kalkon analogu bileşikler 5, 6 ve 7 üyeli halka sistemlerinin eldesi için en uygun biyoaktif ara ürünlerdir (Patel vd., 2011). Bu amaçla, çalışmanın ikinci aşamasında, sentezlenen kalkon analogu bileşiklerin her birinin, 4-dimetilaminobenzaldehit ile etkileştirilmesi sonucu, doymamış karbonil grubu ve C=N bağı içeren kalkon türevleri (4-6), fenilhidrazin ile etkileştirilmesi sonucu pirazol türevleri (7-9) sentezlenmiştir. Son aşamada ise 1-3 nolu bileşiklerin alkilendirme reaksiyonları gerçekleştirilmiş ve 10-13 nolu bileşikler sentezlenmiştir. 1-3 nolu bileşikler hariç (Yejella ve Atla, 2011) sentezi gerçekleştirilen tüm bileşiklerin (4-13) orijinal olduğu yapılan literatür araştırmalarıyla ortaya konulmuştur.

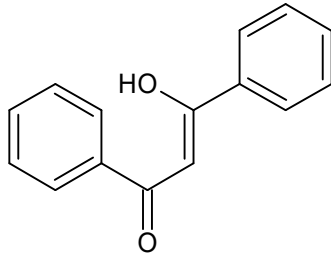
1.2. Kalkonlar

Kalkon, ana propan iskeletinde olefinik bağ ve keto grubunun bulunduğu, genellikle trans konformasyonda iki aromatik halkaya sahip, α , β -doymamış karbonil bileşiklerinin genel adıdır. Bitkiler tarafından sentezlenebilen doğal ya da sentetik tasarımı yapılabilir bileşikler olan kalkonlar, flavonoid ailesi bileşikleri olup geniş biyolojik aktivitelere sahiptirler. Doğal kalkonların pek çoğu hidroksil yapıları içerir ve buldukları bitki ya da çiçeğin sarıdan turuncuya değişen tonlarda renklenmesini sağlar (Aksöz ve Ertan, 2011; Gaonkar ve Vignesh, 2017). Aynı zamanda yenilebilir bitkilerde oldukça çok bulunan flavonoid ve izoflavonoidlerin öncüsü olan bu bileşikler, kanser için umut vadeden ve iyileştirici özellik gösteren anti-kanser ajanı sınıfına dahil edilmişlerdir (Rao vd., 2004; Usta vd., 2007; Bonesi vd., 2010; Pacheco vd., 2013). Bu bileşiklerin IUPAC sistemine göre kendilerine özgü bir adlandırma yöntemi vardır. Bu yöntemde, karbonil grubuna komşu olan halka A halkası, diğer halka ise B halkası olarak tanımlanır. A halkasına komşu olan karbonil karbonundan başlanılarak önce propan zinciri numaralandırılır. Ardından ilk olarak A, ardından B halkası, sırasıyla (') ve (") ifadelerini taşıyan rakamlarla numaralandırılır (Gezege, 2006).

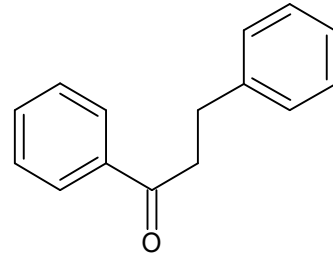


Şekil 1. Kalkonun ana yapısı ve numaralandırması.

Kalkanoid türü bileşikler 1,3-difenilpropan iskeletinin modifikasyonu ile, aşağıda gösterildiği gibi kalkon, β -kalkonol, α -kalkanon gibi geleneksel isimlerle adlandırılmaktadır (Usta, 2008).



β -Kalkonol

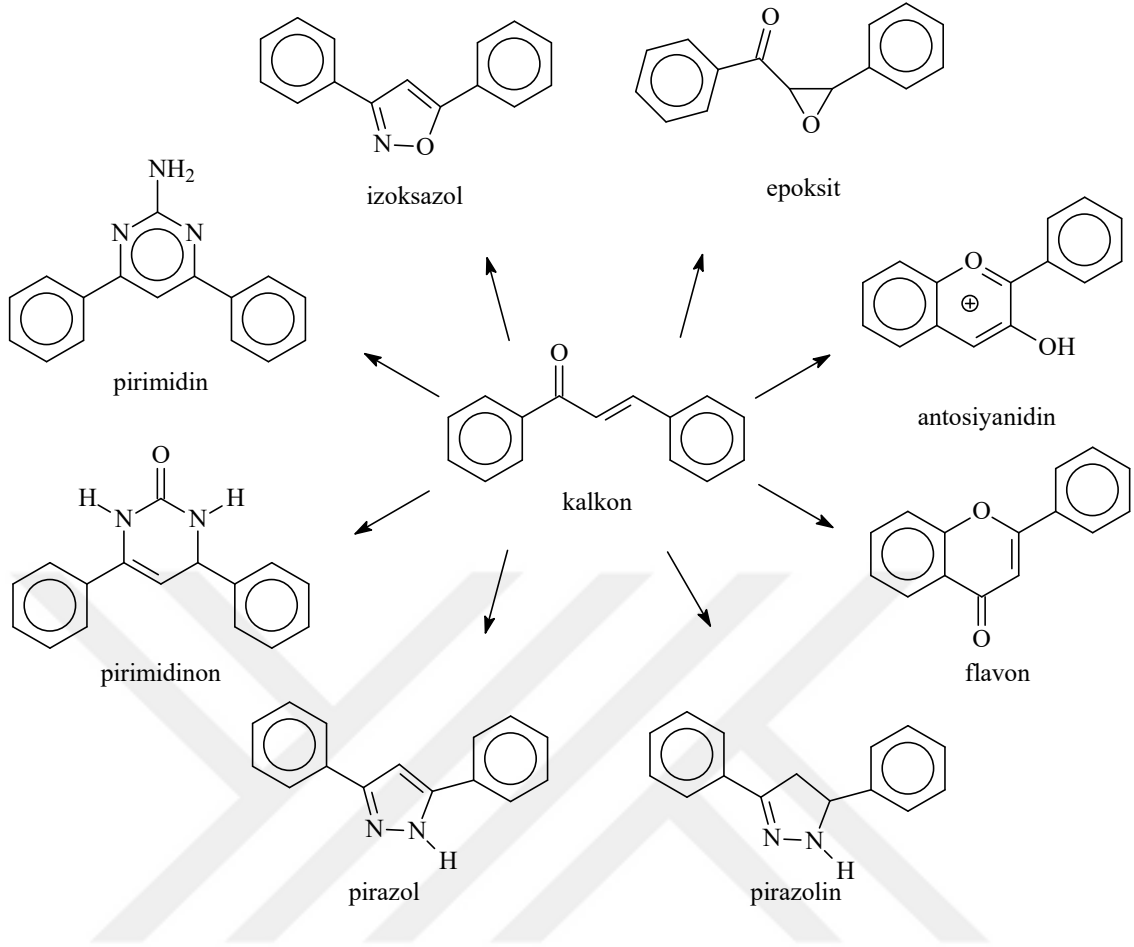


β -Kalkanon

Şekil 2. Literatürden alınan kalkon bileşiği örnekleri.

Kalkonların sentezi için birkaç metod vardır, ancak yaygın olarak kullanılan yöntem alkali ortamda, ekivalent miktarlardaki aril metil keton ve aril aldehit arasında gerçekleşen Claisen-Schmidt kondenzasyonudur. Yüksek alkali ortam için genel olarak KOH, NaOH, LiHMDS ve Ba(OH)₂ kullanılır (Nowakowska vd., 2001; Babu ve Perumal, 2006; Usta vd., 2007; Budhiraja vd., 2011; Aksöz ve Ertan, 2011; Usta vd., 2014; Usta vd., 2015; Dhar vd., 2015; Labra-Vazquez vd., 2015; Gaonkar ve Vignesh, 2017).

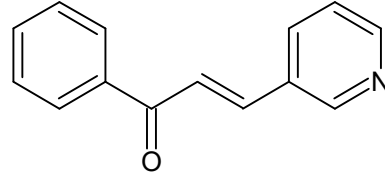
α , β -doymamış karbonil yapısına sahip olan kalkon bileşikleri, halka kapanma reaksiyonları sonucu özellikle 5 ve 6 üyeli birçok heterosiklik halkalı yapının sentezlenebilmesi için de uygun ara ürünlerdir (Patel vd., 2011; Yejalla ve Atla, 2011; Aksöz ve Ertan, 2011; Pacheco vd., 2013; Gaonkar ve Vignesh, 2017). Bu heterosiklik halka yapılarından bazıları Şekil 3'te gösterildiği gibidir.



Şekil 3. Kalkon bileşiklerinden sentezlenebilen bazı bileşikler.

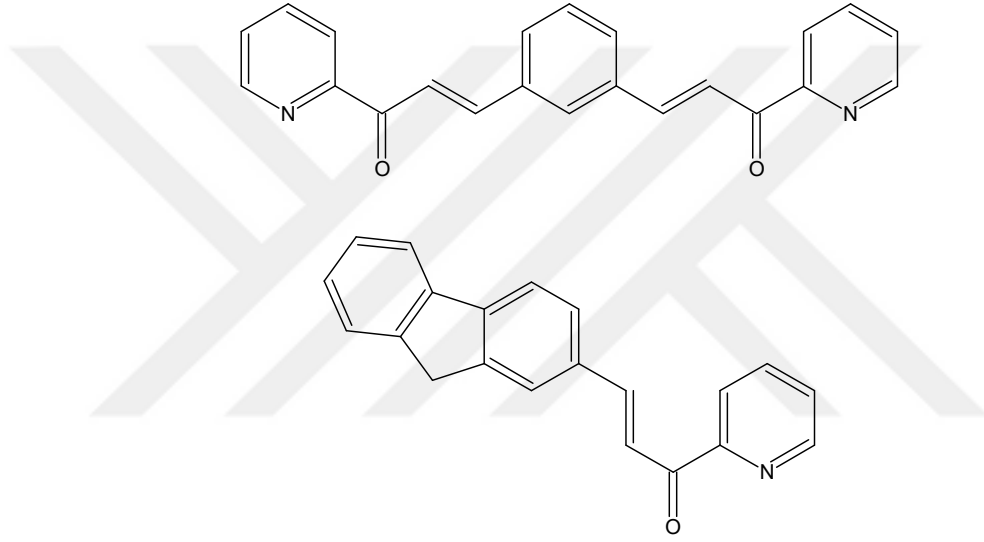
1.3. Azakalkonlar

Azakalkonlar, kalkonlardaki A ya da B olarak tanımlanan aromatik halkalardan en az birinin piridinil halkası olduğu kalkon türevleridir. *M. tuberculosis* ve diğer patojenlere karşı etkinliğe sahip olmaları bu bileşiklere duyulan ilgiyi artırmıştır (Kozmik vd., 1998; Nowakowska vd., 2001; Nowakowska vd., 2002; Usta vd., 2007; Usta vd., 2014; Labra-Vazquez vd., 2015; Usta vd., 2015). Ayrıca birçok enzim inhibisyonu özelliği incelenmiş, özellikle polifenol oksidaz inhibitörü olarak tıp, kozmetik ve yiyecek endüstrisinde kullanım alanı bulmuştur (Radhakrishnan vd., 2015).



Şekil 4. Azakalkon bileşiğinin ana yapısı.

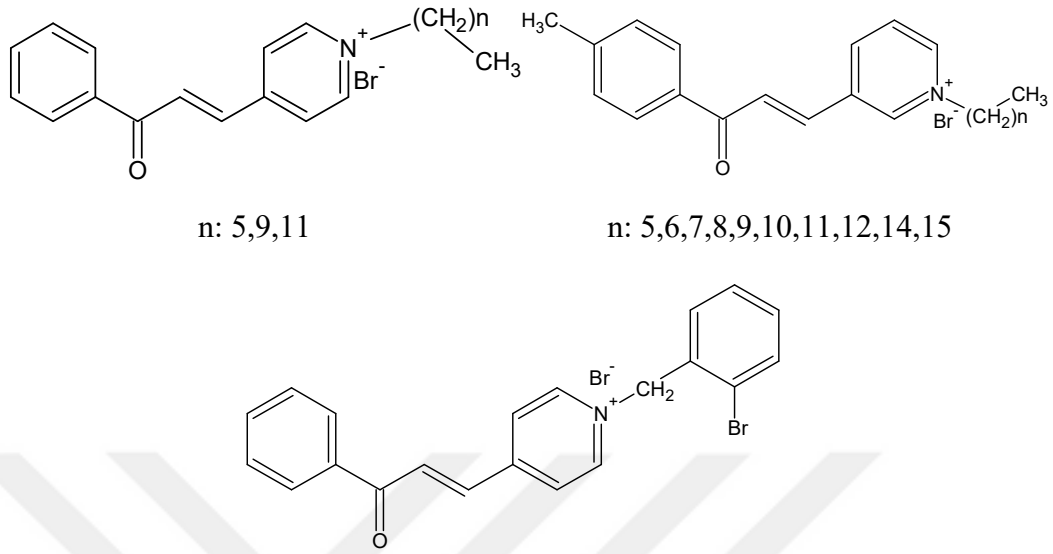
Sentetik özelliğe sahip azakalkonların biyolojik etkinliklerinin yanı sıra optik özellikleri de incelenmeye değer görülmüş olup, literatürde bu konu hakkında yapılmış kayıtlı çalışmalar mevcuttur (Dhar vd., 2015; Labra-Vazquez vd., 2015).



Şekil 5. Literatürden alınan azakalkon bileşiği örnekleri.

1.4. Alkillendirme Reaksiyonları

Literatürde, ana yapısında bulunan aromatik halkalara çeşitli pozisyonlarda alkil gruplarının doğrudan bağlandığı kalkon türevlerinin sentez çalışmalarının var olduğu ve biyolojik etkinliklerinin araştırıldığı görülmüştür. Fakat bu bileşiklerin bitkilerde çok az bulunduğu belirtilmiştir. (Nowakowska vd., 2001; Nowakowska vd., 2002, Usta vd., 2007, Usta vd., 2014, Usta vd., 2015). Azakalkon bileşiklerinin geniş spektrumda biyolojik etkinlik göstermeleri, bu bileşiklerin özellikle N-substituye türevlerinin çalışılmasına olanak sağlamıştır.



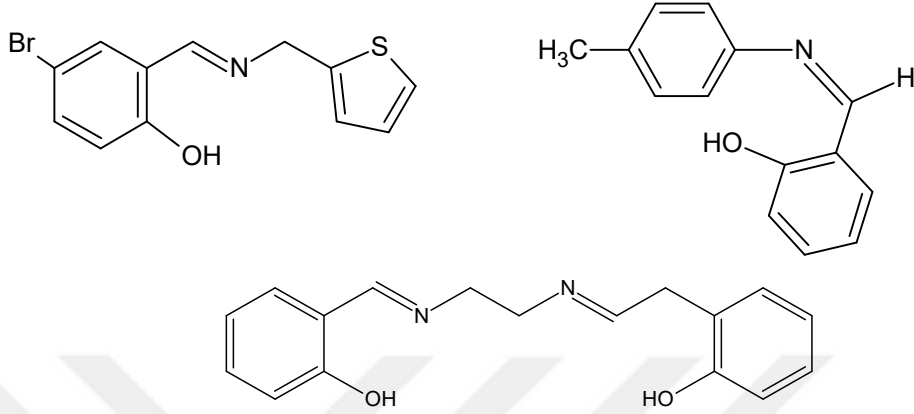
Şekil 6. Literatürden alınan N-substitüye azakalkon örnekleri.

1.5. Schiff Bazları

Koordinasyon kimyasında ligand olarak kullanılan, aldehit ve ketonların uygun reaksiyon şartlarında primer aminlerle kondenzasyonu sonucu meydana gelen ve yapılarında azometin (-CH=N-) yapısı bulunan bileşiklere “Schiff Bazları” denir. İlk kez 1864’ de Hugo Schiff tarafından sentezlenmiş olup, bu bileşikler RCH=NR’ genel formülüyle gösterilebilirler (Paşa, 2010). -CH=N- bağının adı amin ile etkileştirilen reaktifin aldehit veya keton olma durumuna göre değişiklik gösterir. Bu karbonil bileşiği bir aldehitse oluşan bağa azometin veya aldimin, bir keton ise imin veya ketimin olarak adlandırılır (Dube vd., 1995).

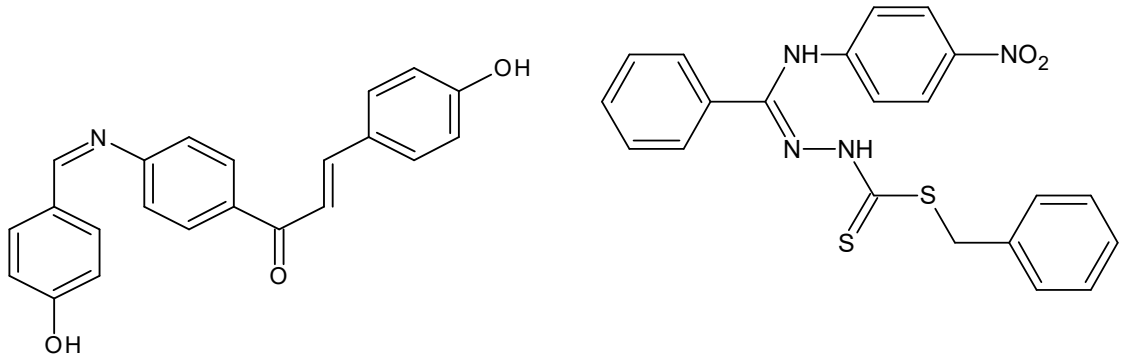
İmin oluşumu birçok biyokimyasal tepkimede rastlanılan bir durumdur, çünkü enzimler aldehit ve ketonlarla olan birçok tepkimelerinde -NH₂ gruplarını kullanırlar. Örneğin, görme olayının gerçekleştiği tepkimelerin önemli bir basamağının imin oluşumu üzerinden gerçekleştiği bilinmektedir (Solomons ve Fryhle, 2002). Azometin türevlerinin biyokimyasal tepkimelerdeki önemi, bu bileşiklerin sentetik türevlerinin tasarlanmasına ve dolayısıyla farklı özelliklerinin de araştırılmasına olanak sağlamıştır. Bu anlamda sentezlenen birçok Schiff bazı kemoterapi alanında, bazı kimyasal

tepkimelerde oksijen taşıyıcı olarak, polimer teknolojisinde anti-statik madde olarak ve yapılarındaki bazı grupların özellikleri nedeniyle boyar madde endüstrisinde kullanım alanı bulmuştur (Özbülbül, 2006).



Şekil 7. Aromatik aminlerden elde edilen Schiff bazı örnekleri.

İki dinamik sistemin bir araya getirilmesiyle tasarlanan ve sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin çok daha etkin özellik gösterdiği bilinen bir gerçektir. Kalkon analogu bileşiklerden doğrudan ya da dolaylı olarak Schiff bazı sentezine dayalı çalışmalar da bu araştırmalara bir örnek oluşturmaktadır. Şekil 8’de, literatürde mevcut olan ve daha çok biyolojik etkinlik araştırmalarının yapıldığı sentez ürünlerine örnekler verilmiştir (Thaker vd., 2009; Sawarkar vd., 2012; Kalanithi vd., 2012; Garg ve Raghav, 2013).

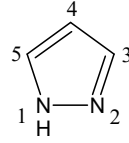


Şekil 8. Literatürden alınan bazı Schiff bazı örnekleri.

1.6. Pirazoller

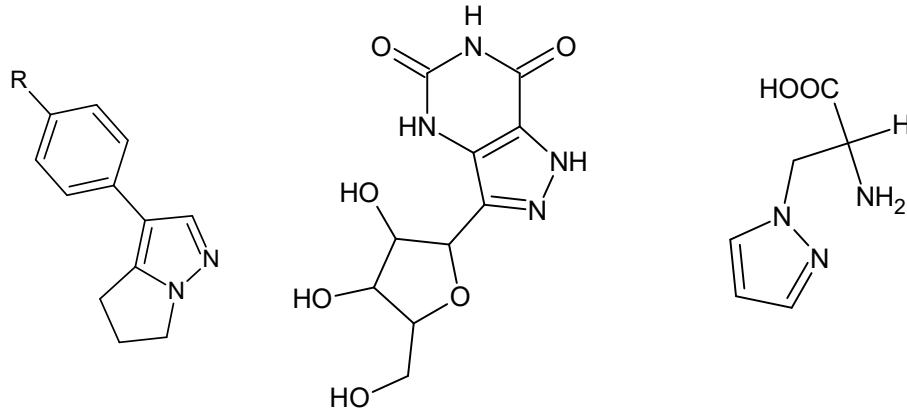
Vitamin, hormon, antibiyotik, alkaloid içeren birçok doğal ürünün yapısında heterosiklik bileşiklere rastlamak mümkündür. Doğal olarak elde edilebilenlerin yanında, sentetik olarak üretilen ve özellikle ilaç hammaddesi olarak kullanılan pek çok örneği de mevcuttur (Zollinger, 2003; Metwally vd., 2008). Özellikle azot içeren heterosiklik yapıların kimya, biyoloji ve daha pek çok alanda geniş kullanım alanları vardır. Ayrıca bu tür bileşiklerin organizmada gözlenen reaksiyonlarda da önemli rollere sahip oldukları bilinmektedir (Gordon vd., 1994; Ju vd., 2006; Zarate vd., 2015; Ansari vd., 2017).

1,2-diazoller olarak da ifade edilebilen pirazoller, beş üyeli halka yapısına sahip, iki azot atomu içeren aromatik heterosiklik bileşiklerin en çok bilinenleridir. Literatürde, doğal ya da sentetik olarak elde edilen pek çok örneği vardır.

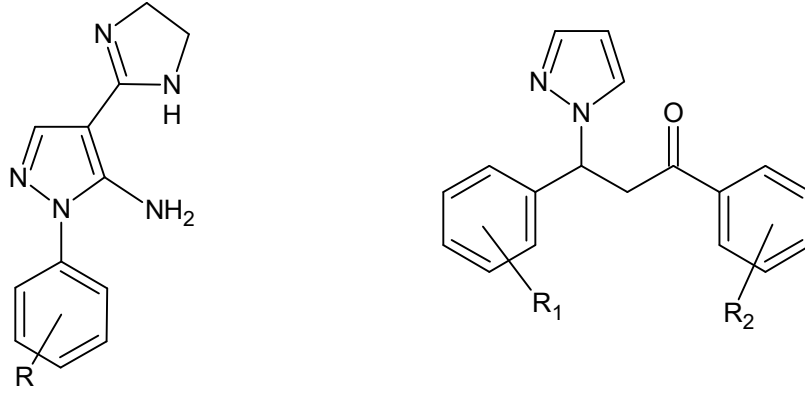


Şekil 9. Pirazol halkasının genel yapısı.

Aşağıda hem doğal hem de sentetik olarak elde edilmiş pirazol türevi bileşiklere örnekler verilmiştir.



Şekil 10. Doğal pirazol bileşiklerine örnekler.



Şekil 11. Sentetik pirazol bileşiklerine örnekler.

Elektronca zengin azot atomu içeren heterosiklik bileşikler biyolojik etkinlik yönünden geniş bir spektruma sahiptirler. Pirazol türevi bileşiklerin de anti-inflamatuar, anti-piretik, anti-diyabetik, anti-obezite, anti-tüberküler gibi biyolojik aktiviteler gösterdiği, ağrı kesici, ateş düşürücü, yüksek kan şekerini ve tansiyonu düşürücü etkisinin olduğu, parkinson, obezite gibi hastalıkların tedavisinde kullanılan birçok ilacın etkin bileşeni olduğu ve kanserli hücrelere karşı sitotoksik etki gösterdiği literatür araştırmalarıyla ortaya konulmuştur (Hiremath, 2002; Souza, 2002; Chimenti vd., 2005; Yet vd., 2008; Zora ve Kıvrak, 2009; Chauhan vd., 2011; Fustero vd., 2011; Das vd., 2012; Kaushis vd., 2012; Bianch, 2012; Patel vd., 2012; Pacheco vd., 2013; Labanov vd., 2013; Nagarapu vd., 2013; Malovolta vd., 2014; Althagaf vd., 2017; Ansari vd., 2017). Pirazol halkası taşıyan bileşiklerin merkezi sinir sistemi üzerinde önemli bir etkinlik potansiyeline sahip oldukları da bilinmektedir (Can vd., 2016). İnsektisit, akarisit özellik gösterdikleri de literatür kayıtlarında var olan özelliklerindedir (Zheng vd., 2003; Fustero vd., 2008; Lee vd., 2017).

Ayrıca bu tür bileşiklerin tekstil endüstrisinde boya kimyasında, tekstil dışında lineer olmayan optik sistemlerde, fotodinamik terapide ve lazerlerde ticari olarak kullanım alanı edindiği yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur (Weaver ve Shuttleworth, 1982; Towns, 1999).

Literatürde pirazol halkalı bileşiklerin sentezine dayalı farklı mekanizmalar ve çalışmalar mevcuttur. Kalkon analogu bileşiklerin α , β -doymamış karbonil yapılarının

hidrazin hidrat türevli bileşikler ile uygun koşullarda gerçekleştirdiği reaksiyonlar da bu yöntemler arasındadır (Voskiene vd., 2007; Pacheco vd., 2013; Zhang vd., 2014).

1.7. Yapı Aydınlatılmasında Kullanılan Yöntemler

Organik kimyada en çok kullanılan dört spektroskopik yöntem vardır. Bunlar UV-VIS (Mor ötesi–Görünür bölge) spektroskopisi, IR (Kırmızı ötesi) spektroskopisi, NMR (Nükleer magnetik rezonans) spektroskopisi, MS (kütle spektroskopisi)'dir.

1.7.1. IR Spektroskopisi

Kalkonların yapılarında bulunan aromatik halkanın simetrik ve asimetrik C-H bağ gerilmeleri $3040-3060\text{ cm}^{-1}$ ile $3080-3120\text{ cm}^{-1}$ 'de görülürken, karbonil grubuna ait absorpsiyon bantları $1650-1685\text{ cm}^{-1}$ civarındadır (Aksöz ve Ertan, 2012; Usta, 2008). Schiff bazlarında aromatik halka gerilme titreşimleri $1500-1600\text{ cm}^{-1}$, C=N gerilmesine ait absorpsiyon bantları $1590-1630\text{ cm}^{-1}$ arasındadır (Erdik, 1993). Pirazol yapılarında ise C=N absorpsiyon bantları $1600-1690\text{ cm}^{-1}$ arasında görülür. Ayrıca pirazol halkasına ait karakteristik absorpsiyon bantları $1200-1320\text{ cm}^{-1}$ ve $1345-1360\text{ cm}^{-1}$ arasındaki bölgede iki orta şiddetli pik olarak gözlemlenir (Maden vd., 2012).

1.7.2. NMR Spektroskopisi

Nükleer magnetik rezonans (NMR) spektroskopisi, 1946'dan beri ve özellikle de 1970'lerde Fourier Transform (FT) NMR spektroskopisinin gelişmesiyle ayrı bir bilim dalı olacak kadar önemli olmuştur. Organik bileşiklerin analizinde ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektroskopileri çok kullanılır ve kırmızı ötesi spektroskopisi ile beraber organik yapı analizinde kullanılan en önemli yöntemdir.

1.7.2.1. ^1H NMR Spektrumu

^1H NMR spektrumlarının yorumu üç ana bilgi verir ve bunların her birinin ayrı ayrı değerlendirilmesi gerekir. Kimyasal kayma (shift) verileri, protonun çevresini tanımlar, örnekte ne tip protonlar olduğunu gösterir. $^1\text{H}-^1\text{H}$ kapling, birbirine yakın protonlarla

ilgili bilgi verir, protonların sayısı ve geometrisini tanımlar. Rezonans sinyallerinin integrasyon oranı, örnekte bulunan protonların oranları hakkında bilgi verir. Yükseklikleri, sinyalin şiddetiyle orantılıdır. Her kimyasal çevredeki absorblayan çekirdeklerin relatif sayısı pik alanlarından tahmin edilebilir. Bu bilgilerden örneğin kimyasal yapısının çıkarılmasında ve kantitatif analiz çalışmalarında yararlanır (Erdik, 1993). ^1H NMR spektrumunda referans madde tetrametilsilan (TMS) olup, rezonans sinyalleri 0-10 ppm arasında görülür. Kalkon yapısındaki olefinik bağa ait proton rezonans sinyalleri genellikle 5,4; 6,1 ppm'de gözlenirken, aromatik halkalara ait sinyaller 6,9; 8,1 ppm arasındadır (Aksöz ve Ertan, 2012).

1.7.2.2. ^{13}C NMR Spektrumu

^{13}C doğal izomeri çok azdır ve manyetik alan değişim oranı protona göre 6000 kat daha düşüktür. Bu durumda, çok az ^{13}C içeren örneklerin iyi birer spektrumunun alınabilmesi için sinyallerin kaydedilmesi ve ortalamasının alınması gerekir (Erdik, 1993). ^{13}C NMR' de karbon pikleri tek çizgi halindedir, bu piklerin sayıları da bileşikteki karbon sayısını belirtir. ^{13}C NMR spektrumunda rezonans sinyalleri 0-220 ppm aralığındadır. Bu spektrumda kalkona ait karbonil grubu genellikle 186,6; 196,8 ppm aralığında gözlenir. Karbonil grubuna komşu α - ve β - karbon atomları ise 116,1; 128,1 ppm ve 136,9; 145,4 ppm aralığında karakteristik sinyaller verir (Aksöz ve Ertan, 2012).

1.7.2.3. APT Spektrumu

APT (Attached Proton Test) Pat ve Shoolery tarafından karbon türünü tespit etmek amacıyla geliştirilmiştir. Burada dört farklı türdeki karbon (primer, sekonder, tersiyer ve kuaterner) rezonans sinyalleri spektrumda C/CH₂ aşağı ve CH/CH₃ yukarı ya da tam tersi olarak yönlendirilmiş şekilde görülür (Agrawal, 1989).

1.7.3. Kromatografi

Kromatografi bir saflaştırma yöntemidir. Bir karışımın poröz bir ortamda, hareketli bir çözücünün etkisiyle, sabit fazda farklı hızlarda hareket etmeleri ve adsorbe edilmeleri sonucu bileşenlerine ayrılması olarak tanımlanabilir. Fazla miktardaki maddeler

kristallendirme, damıtma gibi yöntemlerle saflaştırılabilirken kromatografi az miktardaki, fiziksel ve kimyasal özellikleri birbirine yakın olan maddelerin saflaştırılması için kullanılır. Hareketli faz olarak genellikle farklı polaritelerdeki organik çözücüler, sabit faz olarak ise karışımın özelliğine bağlı olarak nişasta, selüloz, silika jel, aktif karbon gibi adsorblayıcı dolgu maddeleri kullanılır. Madde karışımları hareketli faz yardımıyla sabit faz üzerinden geçirilerek bileşenlerine ayrılır.

Kromatografi;

- Karışımın kaç bileşenden oluştuğunu belirlemek,
- Karışımındaki bu bileşenlerin ne olduğunu ve hangi oranda bulunduğunu saptamak,
- Herhangi bir maddenin karışımda var olup olmadığını anlamak,
- Reaksiyonun bitip bitmediğini anlamak,
- Karışımı oluşturan bileşenleri saf olarak elde etmek

için kullanılır.

1.7.3.1.İnce Tabaka Kromatografisi (İTK)

İnce tabaka kromatografisi basit, ucuz, hassas, hızlı ve miligram düzeyinde madde gerektirdiği için çok tercih edilen bir yöntemdir.

İnce tabaka kromatografisi ile;

- Karışımındaki bileşenlerin sayısının belirlenmesi,
- Belli bir maddenin karışımda varlığının belirlenmesi,
- Reaksiyonun yürüyüşünün kontrol edilebilmesi,
- Kolon kromatografisi için uygun koşulun belirlenmesi,
- Ürünün saflığının kontrol edilmesi

gibi amaçlarda kullanılır.

İnce tabaka kromatografisinde plakalar cam veya alüminyum olabilir. Ayrım ve saflaştırma için kullanılacak bu plakaların yüzeyi, numune miktarına bağlı olarak, 0,1-5 mm kalınlığında sabit faz ile kaplanır. Kullanılacak adsorban silikajel, alüminyumoksit, selüloz gibi maddelerdir. Hareketli faz olarak karışımı bileşenlerine ayıracak uygun çözücü veya çözücü karışımları kullanılır.

1.7.3.2. İnce Tabaka Kromatografisinin Uygulaması

Kapiler tüp yardımıyla madde karışımı adsorbanın üzerine uygulanır ve iyice kurutulur. Plaka, içinde hareketli faz olan tanka yavaşça daldırılır ve hareketli fazın tabakanın yukarisına kadar ilerlemesi beklenir. Çözücü plakanın üst kısmına yaklaşık 0,5 cm kala plaka tanktan çıkarılır ve kurumaya bırakılır. Eğer yürütülen maddeler renkli ise zonlar kalemle işaretlenir. Eğer maddeler renksiz ise ya UV lambasında bakılır ya da plaka iyot buharına tutulur. Böylece zonlar renklenerek görünür hale getirilmiş olur ve değerlendirilmeleri yapılır.

İnce tabaka kromatografisinde madde, çözücünün yürüdüğü uzaklığa göre ancak belirli bir uzaklığa kadar ilerleyebilir. Bu uzaklık oranına R_f değeri denir ve $0 \leq R_f \leq 1$ aralığında hesaplanır.

İnce tabaka kromatografinde çözücü seçimi iyi sonuç alabilmek için önemli bir etkidir. Çözücü seçimi yaparken plaka üzerindeki zonların birbirinden maksimum uzaklıkta olacağı çözücü sistemi seçilir.

Preparatif ince tabaka kromatografisinde de (PİTK) işlemler ince tabaka kromatografisi ile benzerdir. Plaka sıcaklığı 100°C civarında olan etüvde 30 dakika ısıtılarak aktifleştirilir. Karışım için uygun yürütücü sistemi ve adsorban seçimi ince tabaka kromatografisi ile denemeler yapılarak belirlenir. Uygun adsorban ve çözücü seçiminin ardından ekme işlemi ince uçlu pastör pipeti yardımıyla plakanın üzerine düz bir şerit halinde yapılır. Ekilen plaka öncesinde içine gerekli miktarda uygun çözücü konulmuş tanka plaka zedelenmeden yerleştirilerek tankın ağzı kapatılır. Yürütme işleminden sonra plaka tanktan çıkarılır ve açık havada kuruması beklenir. Bu plaka maddeler arasında ayırım olup olmadığını belirleyebilmek için 250 nm UV lambası altında incelenir. Bantlar kalem yardımıyla işaretlenir ve her bir bant cam plaka yüzeyinden ayrı ayrı kazınarak behere alınır. Maddeler uygun çözüde çözünerek süzülür ya da vakumda kroze yardımıyla çözücüleri çekilir.

1.7.3.3. Kolon Kromatografisi

Kolon kromatografisi karışımdaki maddeleri ayrı ayrı elde etmek amacıyla kullanılan yöntemlerden biridir. Ayrılacak olan karışım, kolon içine doldurulmuş sabit bir faz (adsorban) üzerinden hareketli faz (elüent) aracılığıyla geçirilerek karışımın ayrılması amaçlanır. En çok tercih edilen şekli katı-sıvı kromatografisidir. Sabit faz olarak silikajel, alümina, kiselgur, florisil, aktif kömür, kil, komposit gibi adsorban malzemeler kullanılarak ayrıştırma yapılır. Hareketli faz olarak ise uygun bir çözücü ya da çözücüler kullanılır.

Kolon kromatografisinde ayırma kalitesini etkileyen faktörler;

- Sabit fazın seçimi,
- Hareketli fazın seçimi,
- Kolon boyu ve çapıdır.

Kolon kromatografisinde maddeler sabit fazda ne kadar uzun süre tutulurlarsa kolonu o kadar geç terk ederler. Bu tutulma sabit faz ve ayrılacak maddenin polaritesine bağlıdır. Örneğin polar bir sabit faz kullanıldığı zaman, ayrılacak maddenin polaritesi fazlaysa kolonu terk etmesi de o kadar yavaş olacaktır. Sabit faz seçimi yapılırken ayrılması istenen bileşiklerin bu faz ile reaksiyona girmemesi, kullanılan çözücü içerisinde çözünmemesi, toksik olmaması, aynı zamanda ucuz olması ve etkin ayırım için ayrılması istenen bileşenlere karşı seçiciliği yüksek olması gibi dikkat edilmesi gereken hususlar vardır.

Kolon kromatografisinde en çok kullanılan dolgu maddeleri silikajel ve alüminadır. Her ikisi de polar dolgu maddeleri olduğundan polar olmayan bileşenlerin kolonu daha erken terketmelerini sağlarlar. Silikajel, alümina kadar güçlü dolgu maddesi olmamasına rağmen alüminaya oranla kimyasal tepkime verme olasılığı daha azdır. Silika jel ile genellikle alkol, keton, ester, azo bileşikleri, aminler, karboksilli asit bileşikleri ayrılabilir. Alüminanın kuvvetli adsorblayıcı özelliği vardır ve bazik, asidik ve nötral olmak üzere çeşitleri mevcuttur. Asidik alümina karboksilli asitler, amino asitler ve baza duyarlı maddelerin ayrılmasında, bazik alümina aminlerin ve aside duyarlı maddelerin

ayrılmasında, nötral alümina ise nötral maddeler ile asit ve baza duyarlı maddelerin ayrılmasında etkin olarak kullanılır.

Çözücü seçimi ayrılacak bileşenlerin polaritesine bağlıdır. Maddelerin kolonu terk etme hızı adsorbanın tutucu aktivitesi ile çözücünün polaritesi arasındaki dengeyle alakalıdır. Çözücünün polaritesi düşük ise ayrılması beklenen polar madde, kolondan ayrılması yavaş olur. Böyle bir durumda çözücünün polaritesi arttırılır. Eğer çözücünün polaritesi yüksek ise bileşikler kolonda hızlı ilerler ve istenilmeyen sonuçlar ile karşılaşılır. Uygun adsorban ve uygun çözücü seçimi için öncesinde İTK' ya bakmak kolon için daha pratiklik sağlayacaktır.

Etkin bir ayırım yapabilmek için adsorban miktarı, ayrılacak madde miktarının 20-50 katı olmalıdır. Eğer adsorban miktarı gereğinden fazla olursa ayırım süresi uzaltılmış olur. Kullanılacak kolonun boyu ve çapı kullanılacak adsorban miktarı ile orantılıdır. Kolonun boyu uzun, çapı küçük olduğunda ayırım süresi uzamasına rağmen daha etkin bir ayırımın gerçekleşmesi mümkündür. Özellikle R_f değerleri birbirine yakın olan maddeler için dar ve uzun kolon tercih edilir.

1.7.3.4. Kolon Kromatografisinin Uygulanması

Ayrıştırılacak madde miktarına göre çeşitli boyda ve çapta kolon hazırlanır. Genellikle 1-4 cm çapında ve 20-100 cm uzunluğunda kolon tercih edilir. Kolonun alt kısmı adsorbantı tutmak amacıyla gözenekli ya da ince delikli camdan yapılmıştır. Ayrılacak karışımı kolona yüklemeyen önce; kullanılacak adsorban, hareketli faz olarak belirlenmiş çözücü ile hava kabarcıkları yok edilene kadar iyice karıştırılarak bulamaç haline getirilir. Kolonun musluğu kapalı durumda iken adsorban bulamacı dikkatli bir şekilde kolona doldurulur. Adsorban kolona yerleştikten sonra musluk açılarak çözücünün fazlası akıtılır. Adsorbanın üst yüzeyinin pürüzsüz olması ve üst yüzeyinin ıslak kalması oldukça önemlidir. Kolondan birkaç kez polar olmayan çözücü geçirilir ve böylece hem kolon yıkanmış hem de adsorbantın kolona iyice yerleşmesi sağlanmış olur.

Ayırımın temiz bir şekilde gerçekleştirilebilmesi için karışımın kolona dikkatli ve düzgün bir şekilde verilmesi gerekir. Sıvı maddeler çok viskoz değil ise çözücüsüz halde kolona verilirken, katı maddeler çok seyreltik olmayan çözelti halinde verilir. Çözelti

hacmi çok fazla olmamalıdır ki öyle olduğu düşünülürse karışımdaki maddeler kolona farklı zamanda gireceğinden ayrılmada sorunlar yaşanabilir. Ayrılması istenilen karışım kolona musluk kapalıyken karışım çözeltisi bir damlalık yardımıyla yavaşça verilir. Ardından en apolardan çözücü ya da çözücü karışımlarından başlanarak artan polariteye göre adsorban madde üzerine ilave edilir. Kolondan damlama hızı dakikada 3-4 mL olacak şekilde toplama kabına değişen hacimlerde biriktirilir. Toplanan fraksiyonlara İTK bakılır. Birbirine benzeyen fraksiyonlar birleştirilerek saf olanların yapıları spektroskopik olarak aydınlatılması yapılır (URL-1, 2014).



2. YAPILAN ÇALIŞMALAR

2.1. Kullanılan Cihazlar

Analitik terazi : Radwag As 220/C/2 (R.T.E.Ü. Kimya Bölümü)

Evaporatör: Haidolph Laborata 4000 (R.T.E.Ü. Kimya Bölümü)

Erime noktası tayin cihazı: Stuart SMP30 (R.T.E.Ü. Kimya Bölümü)

UV görüntüleme cihazı: Cammag (R.T.E.Ü. Kimya Bölümü)

IR Spektrofotometre : Perkin Elmer Spectrum 100 Spektrofotometre (R.T.E.Ü. Kimya Bölümü)

NMR Spektrofotometre : Agilent Premium 400 MHz NMR spektrofotometre (R.T.E.Ü. Kimya Bölümü)

2.2. Kullanılan Kimyasallar

Bu çalışmada kullanılan kimyasallar ve temin edildikleri yerler Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. Kullanılan çözücü ve kimyasallar.

Bileşik İsmi	Ticari Firma İsmi
4-dimetil amino benzaldehit	Ridel-de Haen AG
4-aminoasetofenon	Merck
2-piridin karbaldehit	Merck
3-piridin karbaldehit	Merck
4-piridin karbaldehit	Merck
Fenilhidrazin	Merck
Glasiyal asetik asit	Merck
Sodyum hidroksit	Merck
Asetonitril	Merck
Dietileter	Birpa
Hekzan	Tekkim
Etil asetat	Tekkim

Tablo 1(devam). Kullanılan çözücü ve kimyasallar.

Bileşik İsmi	Ticari Firma İsmi
Kloroform	Tekkim
Etanol	Tekkim
Metanol	Tekkim
CDCl ₃ -d ₁	Merck
DMSO-d ₆	Merck
CD ₃ OD-d ₄	Merck
Silikajel	Merck

Kolon kromatografi için kullanılan n-hekzan, etil asetat, kloroform çözücülerini fraksiyonlu destilasyon ile saflaştırıldı. Sentez için kullanılan kimyasallar ise analitik saflıktadır.

2.3. 1-13 Nolu Bileşiklerin Sentezi

2.3.1. 1 Nolu Bileşiğin Sentezi

1,3517 g (10 mmol) 4-aminoasetofenon az miktarda etil alkolde çözülüp, 50 mL saf su içerisinde çözülmüş olan %10 luk NaOH çözeltisine damla damla ilave edilerek, yaklaşık 20 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı. Üzerine 1,0730 g (10 mmol) 4-piridin karbaldehit yine damla damla ilave edilerek karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyon İTK ile kontrol edilip yaklaşık 4 saat sonra sonlandırıldı. Buzdolabına konularak bir gece boyunca bekletildi. Saf su ile yıkanarak süzülde. Verim % 98, R_f: 0,35 (etil asetat), e.n.: 195-197 °C, sarı renkli katı.

¹H NMRspektrumu : Ek şekil 1

APT spektrumu : Ek şekil 2

IR spektrumu : Ek şekil 3

2.3.2. 2 Nolu Bileşimin Sentezi

1,3509 g (10 mmol) 4-aminoasetofenona az miktarda etil alkol eklenerek oda sıcaklığında magnetik karıştırıcı ile karıştırılmakta olan % 10 luk NaOH çözeltisi üzerine damla damla eklendi. Yaklaşık 20 dakika süresince karıştırılmaya devam edildi. Ardından 1,0712 g (10 mmol) 3-piridin karbaldehit damla damla ilave edildi ve reaksiyon İTK ile kontrol edilerek 4 saat sonra sonlandırıldı. Buzdolabına konuldu, bir gece bekletildi. Saf su ile yıkanarak süzüldü. Verim: % 98, R_f: 0,37 (etil asetat), e.n.: 176-178 °C, sarı renkli katı.

¹H NMRspektrumu : Ek şekil 4

APT spektrumu : Ek şekil 5

IR spektrumu : Ek şekil 6

2.3.3. 3 Nolu Bileşimin Sentezi

1,3512 g (10 mmol) 4-aminoasetofenon az miktarda etil alkolde çözülüp, 50 mL saf su içerisinde çözünmüş olan %10 luk NaOH çözeltisine damla damla ilave edilerek, yaklaşık 20 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı. Sonrasında 1,0709 g (10 mmol) 2-piridin karbaldehit yine damla damla ilave edilerek karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyon İTK ile kontrol edilip yaklaşık 5 saat sonra sonlandırıldı. Bir gece boyunca buzdolabında bekletildi. Saf su ile yıkanarak süzüldü. Verim % 98, R_f: 0,39 (etil asetat), e.n.: 172-174 °C, sarı renkli katı.

¹H NMRspektrumu : Ek şekil 7

APT spektrumu : Ek şekil 8

IR spektrumu : Ek şekil 9

2.3.4. 4 Nolu Bileşimin Sentezi

1,4918 g (10 mmol) 4-dimetilaminobenzaldehit 30 mL absölu etanolde çözülerek üzerine 1 nolu başlangıç bileşiminden 2,2412 g (10 mmol) ilave edildi. Karışım bir süre oda sıcaklığında karıştırılıp homojen hale getirildikten sonra ortama 6 damla glasiyal asetik asit eklendi. 125 °C'de geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon, belli aralıklarla İTK ile kontrol edilerek 36 saat sonra sonlandırıldı. Oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı.

Oluşan çökelek süzülerek alındı. Soğuk etanol ile yıkandı ve tekrar etil alkolde kristallendirildi. Verim % 79, R_f: 0,75 (etil asetat- metanol, 2:1), e.n.: 213-215 °C sarı renkli katı.

¹H NMRspektrumu : Ek şekil 10
APT spektrumu : Ek şekil 11
IR spektrumu : Ek şekil 12

2.3.5. 5 Nolu Bileşiğin Sentezi

1,4920 g (10 mmol) 4-dimetilaminobenzaldehit 30 mL absö etanolde çözülecek üzerine 2 nolu başlangıç bileşiğinden 2,2408 g (10 mmol) ilave edildi. Bir süre karıştırıldıktan sonra ortama 6 damla glasiyal asetik asit eklendi. 125 °C'de geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon, İTK ile kontrol edilerek yaklaşık 36 saat sonra sonlandırıldı. Oda sıcaklığına kadar soğumaya bırakıldı. Oluşan çökelek süzülerek alındı. Soğuk etanol ile yıkandı ve etanolde kristallendirildi. Verim: % 60, R_f: 0,77 (etil asetat- metanol, 2:1), e.n.: 215-217 °C, turuncu renkli katı.

¹H NMRspektrumu : Ek şekil 13
APT spektrumu : Ek şekil 14
IR spektrumu : Ek şekil 15

2.3.6. 6 Nolu Bileşiğin Sentezi

1,4921 g (10 mmol) 4-dimetilaminobenzaldehit 30 mL absö etanolde çözülecek üzerine 3 nolu başlangıç bileşiğinden 2,2414 g (10 mmol) ilave edildi. Bir süre karıştırıldıktan sonra ortama 6 damla glasiyal asetik asit eklendi. 125 °C'de geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon, İTK ile kontrol edilerek yaklaşık 40 saat sonra sonlandırıldı. Oda sıcaklığına kadar soğumaya bırakıldı. Oluşan çökelek süzülerek alındı. Soğuk etanol ile yıkandı ve etanolde kristallendirildi. Verim: % 77, R_f: 0,79 (etil asetat- metanol 2:1), e.n.: 220-222 °C, turuncu renkli katı.

¹H NMRspektrumu : Ek şekil 16
APT spektrumu : Ek şekil 17
IR spektrumu : Ek şekil 18

2.3.7. 7 Nolu Bileşimin Sentezi

1 nolu başlangıç bileşiminden 0,5104 g (2,2 mmol) alındı. 0,7242 g (6,7 mmol) fenil hidrazin ve 15 mL glasiyal asetik asit eklenerek oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı. Ardından 125 °C'de 16 saat kaynatıldı. Bu esnada İTK ile reaksiyon kontrol edildi. Ortamdaki asetik asit uzaklaştırıldıktan sonra, az miktarda etanolde çözülüp buzlu su karışımına döküldü ve bir gece buzdolabında bekletildi. Çöken madde saf su ile yıkandı, süzüldü. İTK kontrolü sonucunda saf olmadığı gözlemlendi. Kolon kromatografisi yöntemi ile saflaştırıldı. KK'de sırasıyla şu çözücüler kullanıldı. n-heksan (50 mL), n-heksan-etil asetat (8:1, 50 mL; 7:2, 75 mL; 6:3, 75 mL; 4:5, 75 mL; 2:7, 50 mL ve 1:8, 50 mL), etil asetat (50 mL). Verim: % 55, R_f: 0,27 (etil asetat- metanol- kloroform, 2:1:0,2) e.n.: 236-238 °C, açık sarı rekli ve katı.

¹H NMRspektrumu : Ek şekil 19

APT spektrumu : Ek şekil 20

IR spektrumu : Ek şekil 21

2.3.8. 8 Nolu Bileşimin Sentezi

2 nolu başlangıç bileşiminden 0,5118 g (2,2 mmol) alındı. 0,7480 g (6,9 mmol) fenil hidrazin ve 15 mL glasiyal asetik asit eklenerek oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı. Ardından 125 °C'de 16 saat kaynatıldı. Bu esnada İTK ile reaksiyon kontrolü yapıldı. Ortamdaki asetik asit uzaklaştırıldıktan sonra, az miktarda etanolde çözülüp buzlu su karışımına döküldü ve bir gece buzdolabında bekletildi. Çöken madde saf su ile yıkandı, süzüldü. İTK kontrolü sonucunda saf olmadığı gözlemlendi. Kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı. KK'de sırasıyla şu çözücüler kullanıldı. n-heksan (50 mL), n-heksan-etil asetat (8:1, 50 mL; 7:2, 75 mL; 6:3, 75 mL; 4:5, 75 mL; 2:7, 50 mL ve 1:8, 50 mL), etil asetat (50 mL). Verim % 50, R_f: 0,16 (etil asetat-metanol- kloroform, 2:1:0,2) e.n.:192-194 °C, açık sarı renkli katı.

¹H NMRspektrumu : Ek şekil 22

APT spektrumu : Ek şekil 23

IR spektrumu : Ek şekil 24

2.3.9. 9 Nolu Bileşimin Sentezi

3 nolu başlangıç maddesinin 0,5095 (2,2 mmol) gramına karşılık 0,7246 g (6,7 mmol) fenil hidrazin alınarak 15 mL glasiyal asetik asitle 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından 125 °C'de 16 saat kaynatıldı. İTK kontrolü yapıldıktan sonra reaksiyon sonlandırıldı. Buzlu su karışımına dökülerek çöktürme yapıldı ve bir gece buzdolabında bekletildi. Çöken kısım süzülerek alındı. İTK kontrolü yapıldığında saf olmadığı anlaşıldı.. Kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı. KK'de sırasıyla şu çözücüler kullanıldı. n-heksan (50 mL), n-heksan-etil asetat (8:1, 50 mL; 7:2, 75 mL; 6:3, 75 mL; 4:5, 75 mL; 2:7, 50 mL ve 1:8, 50 mL), etil asetat (50 mL). Verim: % 58, R_f: 0,17 (etil asetat- metanol- kloroform, 2:1:0,2), e.n.: 210-212 °C sarımsak beyaz renkli katı.

¹ H NMRspektrumu	: Ek şekil 25
APT spektrumu	: Ek şekil 26
IR spektrumu	: Ek şekil 27

2.3.10. 10 Nolu Bileşimin Sentezi

1 nolu başlangıç maddesinden 2,2421 g (10 mmol) alınarak yaklaşık 15 mL asetonitrilde çözüldü. Üzerine 1-bromopentan 1,5108 g (10 mmol) ilave edilerek 4 gün 125 °C'de kaynatıldı. İTK ile kontrol edilerek reaksiyon uygun zamanda sonlandırıldı. Asetonitril vakumlu evaporatörde uzaklaştırıldı. Ürün az miktarda metanol ile çözünüp aseton ile çöktürüldü ve kroze yardımı ile süzüldü. Verim % 54, R_f: 0,1 (etil asetat- metanol- kloroform 1:1:0,4), e.n.: 218-220 °C, koyu sarı katı.

¹ H NMRspektrumu	: Ek şekil 28
APT spektrumu	: Ek şekil 29
IR spektrumu	: Ek şekil 30

2.3.11. 11 Nolu Bileşimin Sentezi

1 nolu başlangıç maddesinden 2,2418 g (10 mmol) alınarak 15 mL asetonitril ile çözüldü. Üzerine 1-bromodekan 2,2103 g (10 mmol) eklendi. Yaklaşık 5 gün 125 °C'de kaynatıldı. Reaksiyon İTK ile kontrol edilerek uygun zamanda sonlandırıldı. Çözücüsü vakumlu evaporatörde uzaklaştırıldı. Oluşan katı az miktarda metanol ile çözünerek

aseton ile çöktürme yapıldı. Kroze yardımı ile süzme işlemi gerçekleştirildi. Verim % 62, R_f: 0,23 (etil asetat- metanol- kloroform 1:1:0,4), e.n.: 189-191 °C, sarı renkli katı.

¹ H NMRspektrumu	: Ek şekil 31
APT spektrumu	: Ek şekil 32
IR spektrumu	: Ek şekil 33

2.3.12. 12 Nolu Bileşiğin Sentezi

2 nolu başlangıç maddesinden 2,2422 g (10 mmol) alınarak 15 mL asetonitril ile çözüldü. Üzerine 1-bromopentan 1,5113 g (10 mmol) eklendi ve 4 gün boyunca 125 °C’ de kaynatıldı.Reaksiyon İTK ile kontrol edilerek sonlandırıldı ve çözücüsü vakumlu evaporatörde uzaklaştırıldı. Oluşan katı madde az miktar metanolde çözünüp aseton ile çöktürme yapıldı. Kroze yardımı ile süzülerek alındı ve kurutuldu. Verim: % 71, R_f: 0,13 (etil asetat- metanol- kloroform 1: 1: 0,4), e.n.: 216-218 °C, turuncu renkli katı.

¹ H NMRspektrumu	: Ek şekil 34
APT spektrumu	: Ek şekil 35
IR spektrumu	: Ek şekil 36

2.3.13. 13 Nolu Bileşiğin Sentezi

2 nolu başlangıç maddesinden 2,2415 g (10 mmol) alınarak 15 mL asetonitril ile çözüldü. Üzerine 1-bromodekan 2,2117 g (10 mmol) eklendi. 4 gün boyunca 125 °C’ de kaynatıldı.Reaksiyon İTK ile kontrol edilerek sonlandırıldı ve çözücüsü vakumlu evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen katı karışım az miktarda metanolde çözülüp aseton ile çöktürme yapılarak saflaştırıldı. Saf bileşen süzülerek alındı ve kurutma işlemi yapıldı. Verim: % 73, R_f: 0,17 (etil asetat- metanol- kloroform 1:1:0,4), e.n: 247-249 °C, turuncu renkli katı.

¹ H NMRspektrumu	: Ek şekil 37
APT spektrumu	: Ek şekil 38
IR spektrumu	: Ek şekil 39

2.4. Anti-mikrobiyal Aktivite Tayini

Anti-mikrobiyal özelliği olduğu düşünölen yeni sentezlenmiş bileşiklerin (1-13), 1000 µg/mL son konsantrasyonda dimetilsölfoksit (DMSO) içerisinde çözölerek kullanım stokları hazırlandı. Çözeltilerin hazırlanmasında DMSO kullanılmasının nedeni, bu özöcünün kullanılacak mikroorganizmaların büyümesi üzerine pozitif veya negatif (bakteri büyümesini arttırıcı veya azaltıcı) herhangi bir etkisinin olmamasıdır.

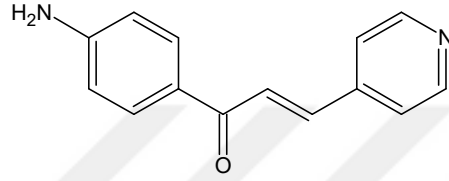
Yöntem olarak, CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) tarafından belirlenerek standardize edilen minimal inhibitor konsantrasyonu (MİK) yöntemi kullanıldı (CLSI, 2009; 2014). Buna göre, her bir bakteri stoğu öncelikle uygun şartlarda *E. coli* kültürüne konarak kültüre edildi. Sonrasında DMSO kullanılarak hazırlanan çözeltilerden 96 kuyucuklu plakalara sıvı LB besiyeri içinde, konsantrasyonu 7,8-1000 µg/mL olacak şekilde seyreltildi. Seyreltme sonrasında taze hazırlanan kültürlerden her bir kuyuda 5×10^5 CFU/mL bakteri olacak şekilde mikroorganizma ekimi yapıldıktan sonra plakaların üzeri buharlaşma ve karışma riskine karşı kapatılarak $37,0 \pm 1^\circ\text{C}$ de 18–24 saat inkübe edildi. Tüm bakteriler her bir konsantrasyon için her bir bileşiğe karşı (1-13) hazırlandı ve 3 tekrarlı şekilde işlem uygulandı. İnkübasyon sonrası büyümenin olmadığı ilk kuyudaki madde miktarı minimal inhibitör konsantrasyonu olarak değerlendirildi.

MİK uygulamasında 4 adet gram pozitif (*Bacillus cereus* 702 Roma, *B. subtilis* ATCC 6633, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 ve *Streptococcus pyogenes* ATCC 19615) ve 4 adet gram negatif (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Proteus vulgaris* ATCC 13315, *Yersinia pseudotuberculosis* ATCC 911 ve *Salmonella typhimurium* ATCC 14028) bakteri kullanıldı.

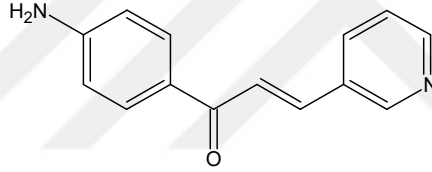
3. BULGULAR

3.1. Sentezlenen Azakalkon Bileşikleri

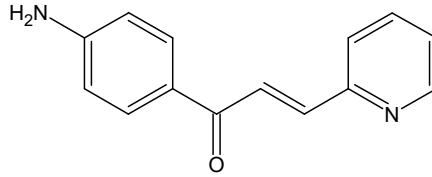
Çalışmanın ilk aşamasında sentezlenen literatür kayıtlarında var olan **1-3** nolu azakalkon bileşikleri ve bu bileşiklerin IUPAC sistemine göre adlandırmaları Şekil 12’de verilmiştir.



(2*E*)-1-(4-aminofenil)-3-(4-piridil)-2-propen-1-on, **1**



(2*E*)-1-(4-aminofenil)-3-(3-piridil)-2-propen-1-on, **2**

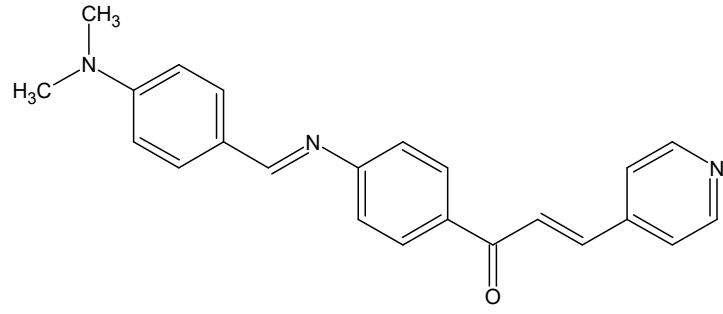


(2*E*)-1-(4-aminofenil)-3-(2-piridil)-2-propen-1-on, **3**

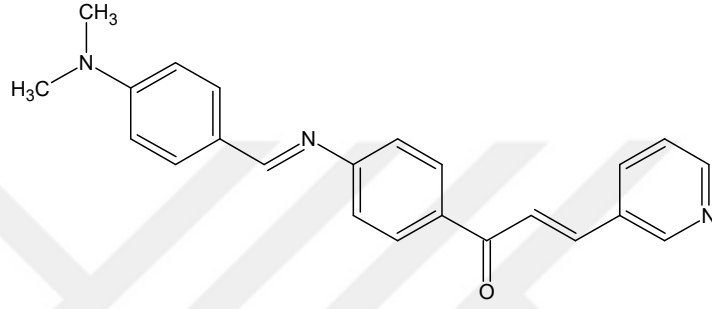
Şekil 12. Sentezlenen azakalkon bileşikleri.

3.2. Sentezlenen Azakalkonların Schiff Bazı Türevleri

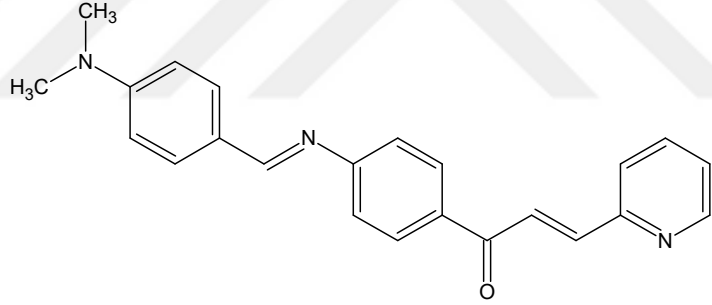
Çalışmada sentezlenen ve literatür araştırmalarının orijinal olduğu tespit edilen **4-6** nolu bileşiklerin molekül yapıları ve IUPAC sistemine göre adlandırmaları Şekil 13’te verilmiştir.



1-(4-((4-dimetilamino)benziliden)amino)fenil-3-(4-piridil)-prop-2-en-1-on, **4**



1-(4-((4-dimetilamino)benziliden)amino)fenil-3-(3-piridil)-prop-2-en-1-on, **5**

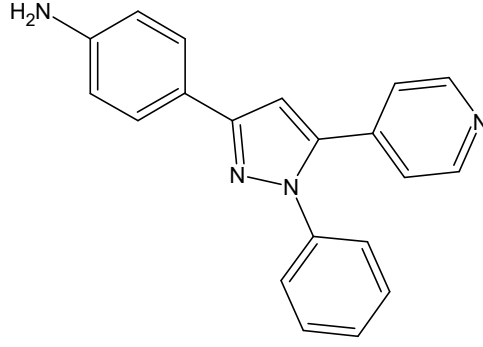


1-(4-((4-dimetilamino)benziliden)amino)fenil-3-(2-piridil)-prop-2-en-1-on, **6**

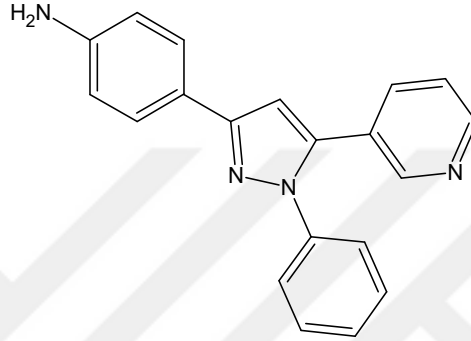
Şekil 13. Sentezlenen azakalkonların Schiff bazı türevleri.

3.3. Sentezlenen Kalkonların Pirazol Türevleri

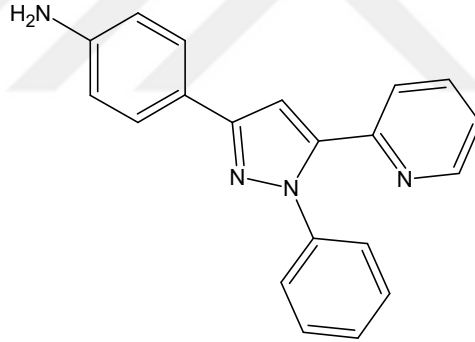
Çalışmada sentezlenen ve literatür araştırmalarıyla orijinal olduğu belirlenen **7-9** nolu bileşiklerin molekül formülleri ve IUPAC sistemine göre adlandırılmaları Şekil 14'te verilmiştir.



1-fenil-3-(4-aminofenil)-5-(4-piridil)-2-pirazol, 7



1-fenil-3-(4-aminofenil)-5-(3-piridil)-2-pirazol, 8

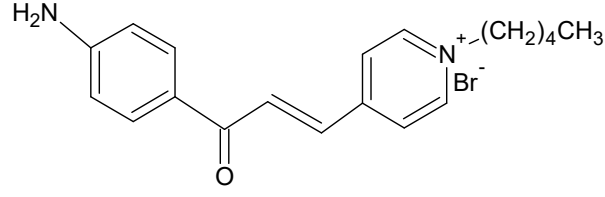


1-fenil-3-(4-aminofenil)-5-(2-piridil)-2-pirazol, 9

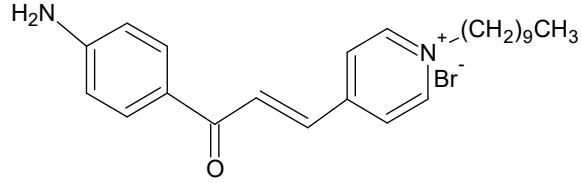
Şekil 14. Sentezlenen azakalkon bileşiklerinin pirazol türevleri.

3.4. Azakalkonların Alkillendirilmesi

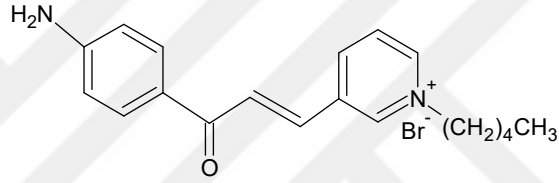
Çalışmanın son aşamasında sentezlenen ve literatür kaydı bulunmayan yeni N-substituye azakalkon (**10-13**) bileşiklerinin molekül formülleri ve IUPAC sistemine göre adlandırmaları Şekil 15'te verilmiştir.



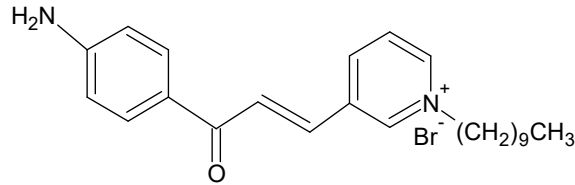
(2E)-1-(4-aminofenil)-3-(N-pentil-4-piridinyum
bromür)-2-propen-1-on, **10**



(2E)-1-(4-aminofenil)-3-(N-dekil-4-piridinyum
bromür)-2-propen-1-on, **11**



(2E)-1-(4-aminofenil)-3-(N-pentil-3-piridinyum
bromür)-2-propen-1-on, **12**



(2E)-1-(4-aminofenil)-3-(N-dekil-3-piridinyum
bromür)-2-propen-1-on, **13**

Şekil 15. Sentezlenen azakalkon bileşiklerinin N-alkil türevleri.

3.5. Anti-mikrobiyal Aktivite

Sentezlenen bileşiklerin (**1-13**), 4'er adet gram pozitif ve gram negatif bakteriye karşı antimikrobiyal etkinliği test edildi (CLSI, 2009;2014). Elde edilen sonuçlar toplu olarak Tablo 11'de görülmektedir. Sonuçlara göre, MİK değeri düştükçe bakteriyel etki artmakta, diğer bir ifadeyle en düşük konsantrasyonda etkinlik göstermektedir.

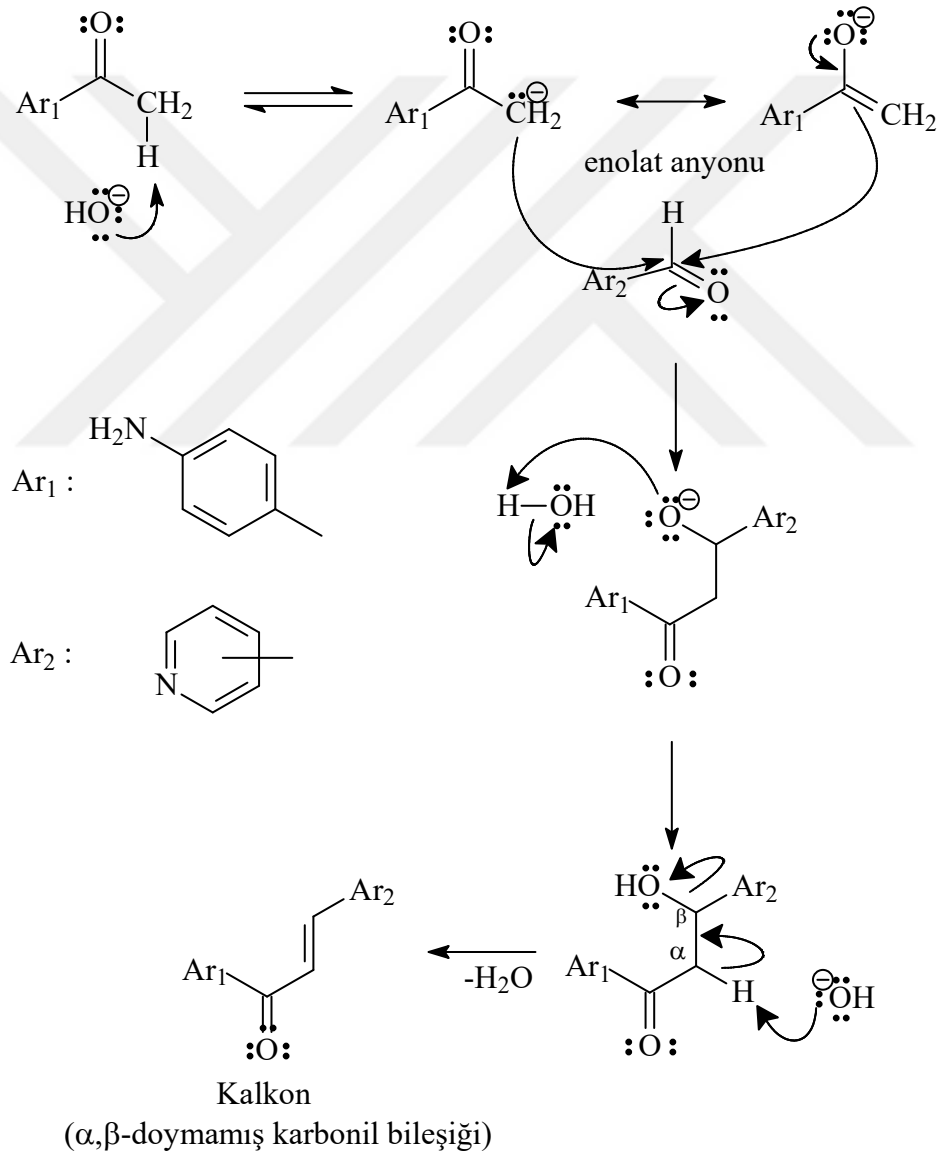
Bu sonuçlara göre, **1-3** numaralı bileşiklerin 125 µg/mL konsantrasyonda *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus* ve *Streptococcus pyogenes* bakterilerine, 250

$\mu\text{g/mL}$ konsantrasyonda *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Yersinia pseudotuberculosis* ve bakterilerine etkinliği tespit edildi. **4-6** numaralı bileşiklerin $250 \mu\text{g/mL}$ konsantrasyonda *Staphylococcus aureus*'a ve $500 \mu\text{g/mL}$ konsantrasyonda da diğer denenen tüm bakterilere etkili olduğu görüldü. Aynı şekilde **7** numaralı bileşiğin $250 \mu\text{g/mL}$ konsantrasyonda sadece *Bacillus subtilis*' a karşı, **8, 9** bileşiklerinin *Proteus vulgaris* ve *Bacillus subtilis* bakterilerine etkin oldukları gözlemlendi. **10** numaralı bileşiğin $62,5 \mu\text{g/mL}$ konsantrasyonda *Bacillus subtilis* bakterisine etkinken **11** numaralı bileşiğin elde edilen en düşük MİK değerleri olan $7,8 \mu\text{g/mL}$ konsantrasyonda *Bacillus cereus* bakterisine, $15,625 \mu\text{g/mL}$ konsantrasyonda *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Bacillus subtilis* ve *Streptococcus pyogenes* bakterilerine etkili olduğu görüldü. **12** numaralı bileşiğin en düşük MİK değerleri $125 \mu\text{g/mL}$ konsantrasyonda *Proteus vulgaris*, *Yersinia pseudotuberculosis* ve *Bacillus cereus* bakterilerine karşıdır. **13** numaralı bileşiğin ise $7,8 \mu\text{g/mL}$ konsantrasyonda *Yersinia pseudotuberculosis*, *Bacillus subtilis* ve *Bacillus cereus* bakterilerine, $15,625 \mu\text{g/mL}$ konsantrasyonda *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus pyogenes* bakterilerine ve $31,25 \mu\text{g/mL}$ konsantrasyonda ise *Salmonella typhimurium* bakterisine etkisi gözlemlendi.

4. TARTIŞMA

4.1. 1-3 Nolu Azakalkon Bileşiklerinin Reaksiyon Mekanizması ve Yapılarının Aydınlatılması

İlk aşamada sentezi gerçekleştirilen 1-3 nolu azakalkon bileşikleri aldol (Claisen-Schmidt) reaksiyonuna göre sentezlenmiş olup, reaksiyon mekanizması Şekil 16'da verildiği gibidir.



Şekil 16. 1-3 Nolu bileşiklerin sentez mekanizması.

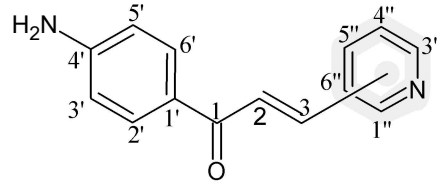
Yukarıda verilen reaksiyon mekanizmasında Ar₁ ve Ar₂ grupları sırasıyla 4-aminofenil; 2-piridil, 3-piridil ve 4-piridil'dir.

1-3 nolu bileşiklerin yapıları 400 MHz NMR (¹H, ¹³C, APT, COSY), FT-IR spektroskopi yöntemleri ve ACD NMR programı yardımıyla aydınlatılmıştır. **1-3** nolu bileşiklere ait spektrumlar Ek Şekil 1-9'da görüldüğü gibidir.

Kalkon bileşiklerinin birçok kullanım alanının yanında özellikle göstermiş oldukları biyolojik etkinlikler dolayısıyla ilgi çekici oldukları bilinmektedir (Jovanovic vd., 1999; Usta vd., 2007; Budhiraja vd., 2011; Garg ve Raghav, 2013). Doğal kalkon bileşikleri üzerinde yapılan çalışmalar çoğunlukla hidroksil gruplarına sahip olduklarını ve heterosiklik halka yapısı içermediklerini göstermiştir (Aksöz ve Ertan, 2011; Gaonkar ve Vignesh, 2017). Bu durum heterosiklik yapılar içeren sentetik kalkon analogu bileşikler üzerinde çalışma yapılmasına neden olmuştur (Usta vd., 2007; Budhiraja vd., 2011; Aksöz ve Ertan, 2011; Garg ve Raghav, 2013; Usta vd., 2014; Usta vd., 2015; Dhar vd., 2015; Labra-Vazquez vd., 2015; Gaonkar ve Vignesh, 2017). Bu çalışmada da heteroaril grubu içeren kalkon analogu azakalkon bileşikleri sentezlenmiştir.

1-3 nolu bileşikler α , β -doymamış karbonil bileşikleridir. Bu bileşiklerin yapılarında bulunan H _{α} ve H _{β} protonlarının ¹H NMR spektrumlarındaki kimyasal kayma değerleri sırasıyla, 7,53; 8,05; 7,80; 8,17; 7,58; 8,08 ppm olup, bu protonlar bir AB spin sistemi oluştururlar. Bu rezonans sinyallerinin etkileşme sabitlerinin hesaplanması sonucu bulunan değerler, **1-3** bileşiklerinin α , β -çifte bağ geometrisinin belirlenmesinde önemlidir. **1-3** nolu bileşiklere ait ¹H NMR spektrumlarında bu protonların rezonans sinyallerinden hesaplanan etkileşme sabiti değerleri sırasıyla, ³J = 15,0; 15,0; 16,0; 16,0; 15,4; 15,4 Hz' dir. Bu sonuçlar, azakalkon yapısında bulunan H _{α} ve H _{β} protonlarının trans-visinal etkileşimde bulduklarını ve buna bağlı olarak α , β -çifte bağ geometrisinin trans yapıda olduğunu gösterir.

Sentezlenen **1-3** nolu bileşiklerin ¹H NMR ve ¹³C NMR değerleri Tablo 2'de, FT-IR değerleri Tablo 3'de görülmektedir.



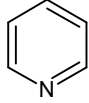
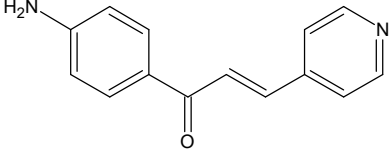
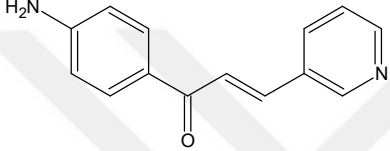
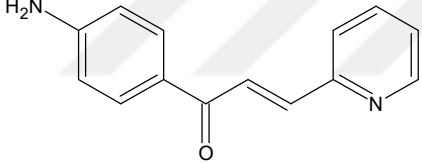
Şekil 17. 1-3 nolu bileşiklerin molekül yapısı.

Tablo 2. 1-3 nolu bileşiklerin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrum değerleri, DMSO- d_6 .

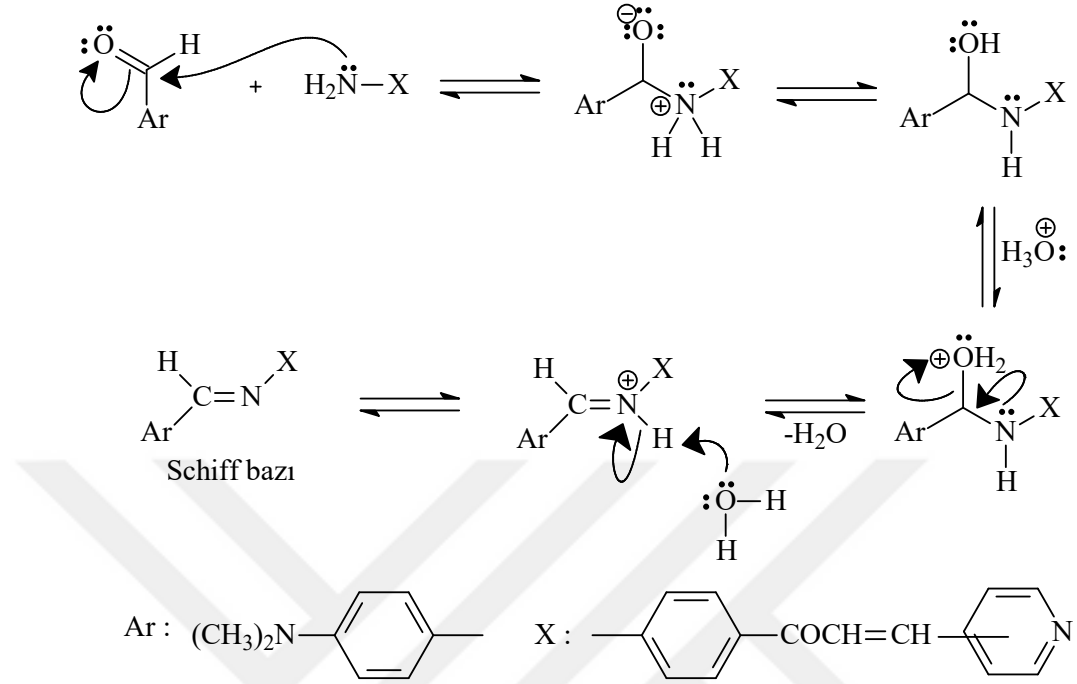
No	1 ^a		2 ^a		3 ^a	
	$\delta_{\text{H}}, J(\text{Hz})$	δ_{C}	$\delta_{\text{H}}, J(\text{Hz})$	δ_{C}	$\delta_{\text{H}}, J(\text{Hz})$	δ_{C}
1	-	185,96	-	186,10	-	185,96
2	7,53; AB; 12,0	127,31	7,80; AB;16,0	124,95	7,58; AB; 15,4	131,73
3	8,05; AB; 16,0	138,93	8,17; AB; 16,0	138,47	8,08; AB; 15,4	150,43
NH ₂	6,22; s	-	6,36; s	-	6,20;s	-
1'	-	125,32	-	131,54	-	125,49
2'	7,92; d; 8,0	131,85	8,11; d; 8,0	135,32	7,86; bs	135,22
3'	6,61; d; 8,0	113,23	6,80; d; 8,0	113,32	6,61; d; 8,1	113,19
4'	-	154,70	-	154,63	-	154,51
5'	6,61; d; 8,0	113,23	6,80; d; 8	113,32	6,61; d; 8,1	113,19
6'	7,92; d; 8,0	131,85	8,11; d; 12,0	135,32	7,86; bs	135,22
1''	-	142,78	-	125,65	-	131,41
2''	7,77;d; 4,0	122,76	9,14; bs	150,57	-	-
3''	8,62; d; 4,0	150,68	-	-	8,64; d; 4,0	150,88
4''	-	-	8,74; d; 8,0	151,00	7,38; t; 4,8	124,80
5''	8,62; d; 4,0	150,68	7,73; t; 4,0	124,41	7,84; bs	138,35
6''	7,77; d; 4,0	122,76	8,46; d; 8,0	131,85	7,82; bs	124,32

^a Spektrumlar COSY, APT ve ACD NMR programı yardımıyla çözümlendi.

Tablo 3. 1-3 Nolu bileşiklerin IR absorpsiyon bandları (cm⁻¹).

Açık Formülü	HC=CH sp ² CH	N-H	α,β doymamış C=O	
 1	3034	3306 3202	1625	1445 1450 1520 1552 1576
 2	3045	3312 3202	1629	1477 1581 1553 1590 1602
 3	3042	3334 3203	1629	1477 1520 1553 1581 1602

4.2. 4-6 Nolu Bileşiklerin Reaksiyon Mekanizması ve Yapılarının Aydınlatılması



Şekil 17. 4-6 Nolu bileşiklerin sentez mekanizması.

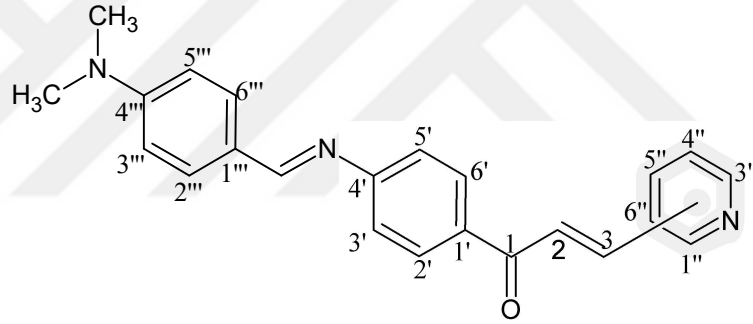
4-6 nolu bileşiklerin yapıları 400 MHz NMR (^1H , ^{13}C , APT, COSY), FT-IR spektroskopi yöntemleri ve ACD NMR programı yardımıyla aydınlatılmıştır. 4-6 nolu bileşiklere ait spektrumlar Ek Şekil 10-18'de görüldüğü gibidir.

Çalışmanın ikinci aşamasında, 1-3 nolu azakalkon bileşiklerinin A halkasında bulunan $-\text{NH}_2$ grubu üzerinden Schiff bazı türevleri sentezlenmiştir. Bu sentez tasarımının amacı, biyolojik olarak etkin olan iki biyodinamik sistemin bir araya getirilmesi ve oluşacak sonuçların gözlemlenmesidir. Elde edilen 4-6 nolu imin türevli azakalkon bileşiklerinde başlangıç bileşiklerinde bulunan $3300\text{-}3500\text{ cm}^{-1}$ 'deki NH_2 piklerinin görülmemesi imin oluştuğunu destekler niteliktedir. $\text{C}=\text{N}$ grubuna ait titreşim pikinin sırasıyla 1604 , 1600 , 1599 cm^{-1} 'de gözlenmesi literatür kayıtlarıyla uyumunu göstermiştir. Bileşiklerin ^1H NMR spektrumlarında H_α ve H_β protonlarının kimyasal kayma değerleri sırasıyla, $7,70$; $7,80$; $7,66$; $7,80$; $7,65$; $7,75$ ppm olup, bir AB spin sistemi oluştururlar. Bu protonlara ait rezonans sinyallerinin etkileşim sabitleri hesaplanması sonucu bu değerler sırasıyla, $^3J = 16,0$; $16,0$; $15,6$; $16,4$; $16,0$; $16,0$ Hz olarak

bulunmuştur. Bu da sentezlenen bileşiklerin α , β -çifte bağ geometrisinin trans yapıda olduğunu gösterir.

Elde edilen imin yapısının –CH- grubuna ait kimyasal kayma değerleri sırasıyla, 8,33; 8,33; 8,33 ppm olup, rezonans sinyal görünümü singlettir. Bu beklenen bir durumdur. Sentezlenen bileşiklerin imin grubunun özellikle bağlı buldukları aromatik halka yapılarının yaratacağı sterik engellerden dolayı trans yapıyı tercih edeceği düşünülmüştür. Bu durum literatürden elde edilen bilgilerle de karşılaştırılmış ve özellikle bu tür bileşiklerin tamamının trans yapıda önerildiği gözlemlenmiştir (Garg ve Raghav, 2013).

Sentezlenen 4-6 nolu bileşiklerin ^1H NMR ve ^{13}C NMR değerleri Tablo 4’de, FT-IR değerleri Tablo 5’de görülmektedir.



Şekil 18. 4-6 nolu bileşiklerin molekül yapısı.

Tablo 4. 4-6 nolu bileşiklerin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrum değerleri, CDCl_3

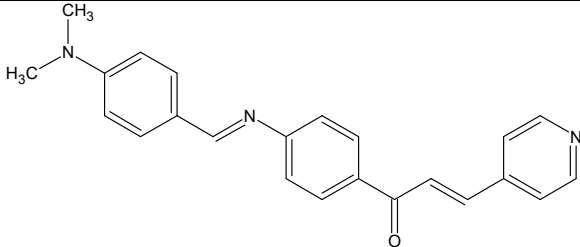
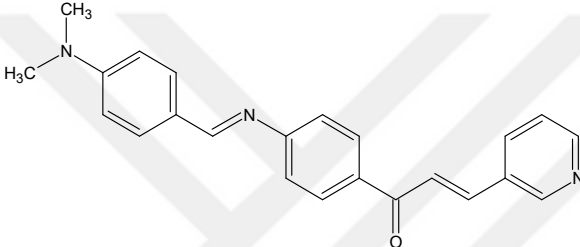
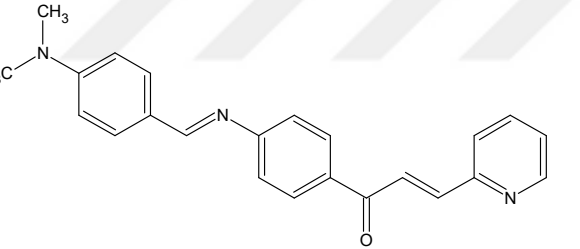
No	4 ^a		5 ^a		6 ^a	
	$\delta_{\text{H}}, J(\text{Hz})$	δ_{C}	$\delta_{\text{H}}, J(\text{Hz})$	δ_{C}	$\delta_{\text{H}}, J(\text{Hz})$	δ_{C}
1	-	188,78	-	188,58	-	188,57
2	7,70; AB; 16,0	126,37	7,66;AB;15,6	123,89	7,65; AB; 16,0	130,02
3	8,08; AB; 16,0	140,76	7,80; AB; 16,4	140,24	7,79; AB; 16,0	149,95
1'	-	133,87	-	134,15	-	130,85
2'	8,08; d; 7,8	131,05	8,08; d; 7,4	134,53	8,07; d; 7,0	134,53
3'	7,29; d; 8,2	122,24	7,27; bs	121,24	7,27; d; 6,6	123,74

Tablo 4(devam). 4-6 nolu bileşiklerin ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrum değerleri, , CDCl₃

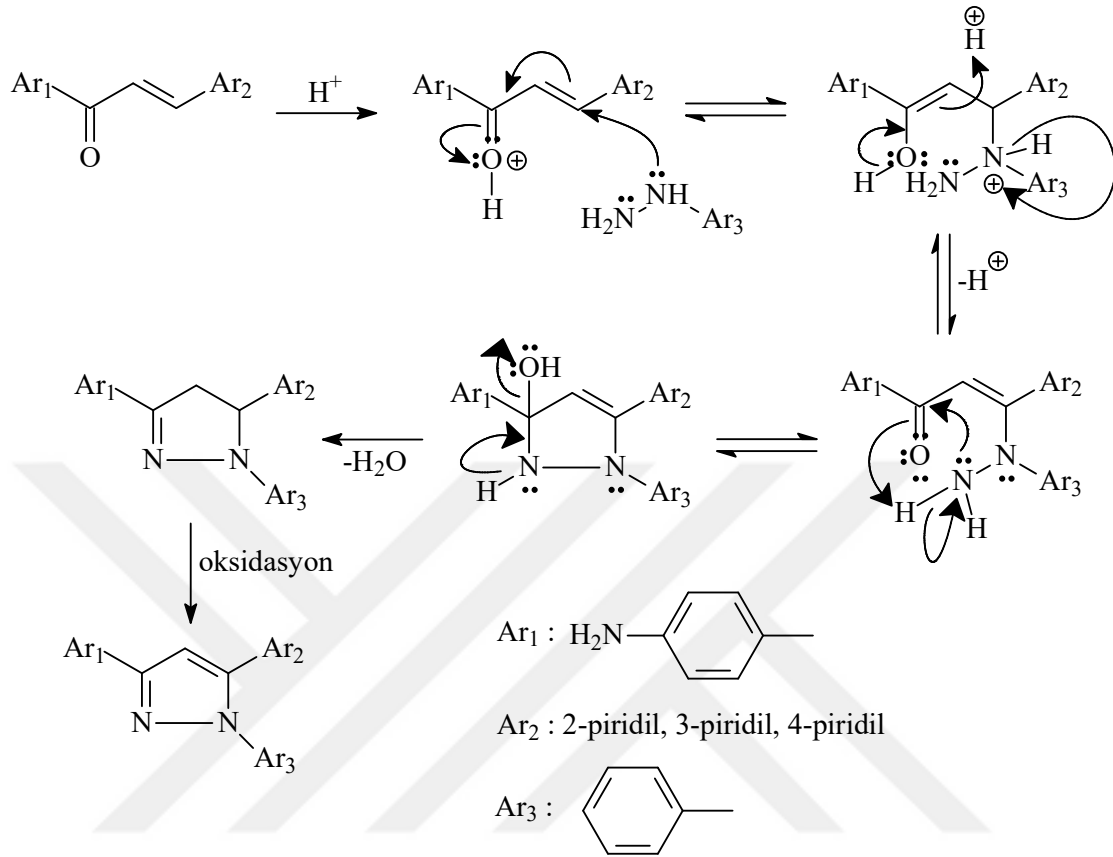
No	4 ^a		5 ^a		6 ^a	
	$\delta_H, J(\text{Hz})$	δ_C	$\delta_H, J(\text{Hz})$	δ_C	$\delta_H, J(\text{Hz})$	δ_C
4'	-	157,52	-	157,54	-	157,54
5'	7,29; d; 8,2	122,24	7,27; brs	121,24	7,27; d; 6,6	123,74
6'	8,08; d; 7,8	131,05	8,08; d; 7,4	134,53	8,07; d; 7,0	134,53
1''	-	142,65	-	123,85	-	152,87
2''	7,53; d; 4,0	121,34	8,8; s	149,94	-	-
3''	8,65; d; 4,0	150,12	-	-	8,87; brs	150,94
4''	-	-	8,63; brs	150,94	7,36; m	123,88
5''	8,65; d; 4,0	150,12	7,37; m	123,74	8,63; brs	140,24
6''	7,53; d; 4,0	121,34	7,97; d; 6,6	130,92	7,96; d; 6,2	121,24
1'''	-	162,04	-	130,85	-	123,84
2'''	7,80; d; 7,8	130,15	7,79; brs	130,01	7,80; d; 6,3	130,92
3'''	6,75; d; 7,8	111,51	6,75; d; 7,8	111,51	6,73; d; 7,0	111,51
4'''	-	153,00	-	152,87	-	134,15
5'''	6,75; d; 7,8	111,51	6,75; d; 7,8	111,51	6,73; d; 7,0	111,51
6'''	7,80; d; 7,8	130,15	7,79; brs	130,01	7,80; d; 6,3	130,92
CH	8,33; s	162,04	8,33; s	161,41	8,33; s	161,40
CH ₃	3,05; s	40,05	3,08; s	40,13	3,07; s	40,13

^a Spektrumlar COSY, APT ve ACD NMR programı yardımıyla çözümlendi

Tablo 5. 4-6 Nolu bileşiklerin IR absorpsiyon bandları (cm⁻¹).

Açık Formülü	HC=CH sp ² CH	α,β doymamış C=O	C=N	sp ³ C-H
 4	3035	1656	1604	2818 2896
 5	3032	1659	1600	2821 2905
 6	3032	1659	1599	2821 2904

4.3. 7-9 Nolu Bileşiklerin Reaksiyon Mekanizması ve Yapılarının Aydınlatılması



Şekil 19. 7-9 Nolu bileşiklerin sentez mekanizması.

7-9 nolu bileşiklerin yapıları 400 MHz NMR (¹H, ¹³C, APT, COSY), FT-IR spektroskopi yöntemleri ve ACD NMR programı yardımıyla aydınlatılmıştır. 7-9 nolu bileşiklere ait spektrumlar Ek Şekil 19-27’de görüldüğü gibidir.

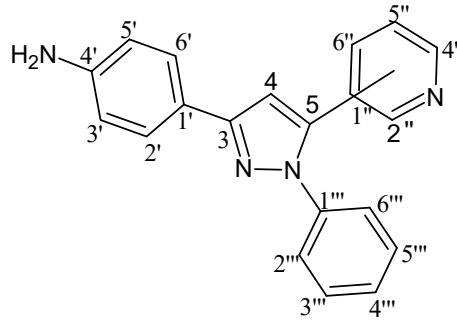
α , β -doymamış karbonil bileşiklerinin hidrazin hidrat ve türevleri olan bileşikler ile uygun koşullarda gerçekleştirdiği reaksiyonlar sonucu 4,5-dihidropirazol (2-pirazolin) halkası içeren bileşikler olduğu literatür kayıtlarında mevcuttur (Gordon vd., 1994; Ju vd., 2006; Voskiene vd., 2007; Kalirajan vd., 2009; Zhang vd., 2014; Zarate vd., 2015; Ansari vd., 2017). Literatür bilgileri, pirazolin türevlerinin pirazol halkası içeren bileşiklere oksidasyonunun çoğunlukla ışık ya da MnO₂ gibi kimyasallarla gerçekleştirildiğini ifade etmektedir (Mella vd., 1997; Jeong vd., 2004; Kumar vd., 2012; Li vd., 2013; Ananthnag vd., 2014). Çözücü olarak çoğunlukla etil alkol kullanılmasına rağmen, reaksiyonlarda hem imin oluşumu için uygun olan pH

aralığını sağlamak hem de daha kısa reaksiyon süresi için glasiyal asetik asit de kullanılmaktadır (Voskiene vd., 2007; Levai and Jeko, 2007; Chawla vd., 2010; Gharib vd., 2015). Glasiyal asetik asidin çözücü olarak kullanılması, herhangi bir farklı kimyasal kullanmadan ve reaksiyon süresinin uzatılması sonucunda, oluşması muhtemel 2-pirazolin türevinin doğrudan oksidasyonunu da sağlamaktadır (Abdellatif vd., 2015).

Elde edilen **7-9** nolu bileşiklerin IR spektrumlarında sırasıyla 1294-1315, 1417-1434; 1294-1319, 1416-1445; 1295-1320, 1434-1446 cm^{-1} 'de görülen titreşim sinyallerinin literatürde verileriyle uyumlu olması hedef moleküle ulaşıldığını ifade etmektedir. Ayrıca, **1-3** nolu azakalkon bileşiklerinin yapılarında bulunan ve 1625, 1629, 1629 cm^{-1} 'de gözlenen sinyallerin kaybolması ile 1682, 1678, 1686 cm^{-1} 'de pirazol halkasındaki C=N titreşim sinyallerinin varolması da oluşumu desteklemiştir.

Hedef moleküllerin APT spektrumlarında, **1-3** nolu bileşiklerin C=O grubuna ait 185,96; 186,10; 185,9; ppm'deki rezonans sinyalleri ile yine bu bileşiklere ait C_{α} (sırasıyla 127,31; 124,95 ve 131,73 ppm) ve C_{β} (138,93; 138,47 ve 150,43 ppm) rezonans sinyallerinin kaybolduğu görülmüştür. **7-9** nolu bileşiklerin APT spektrumlarından hedef moleküle uyumlu olarak özellikle 6 kuarterner karbon atomunun varlığı tespit edilmiştir.

Sentezlenen **7-9** nolu bileşiklerin ^1H NMR ve ^{13}C NMR değerleri Tablo 6'da, FT-IR değerleri Tablo 7'de görülmektedir.



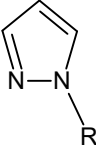
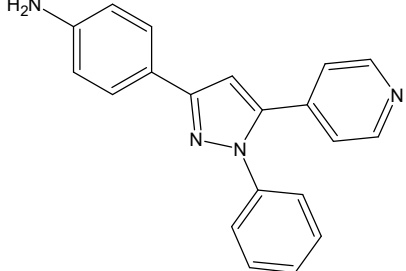
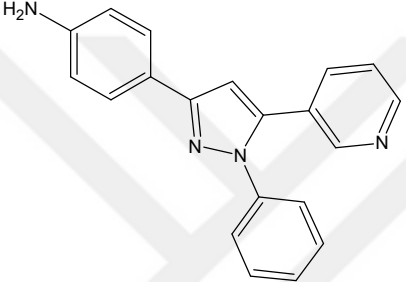
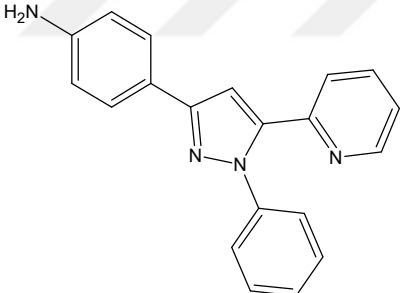
Şekil 20. 7-9 nolu bileşiklerin molekül yapısı.

Tablo 6. 7-9 nolu bileşiklerin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrum değerleri, DMSO- d_6 .

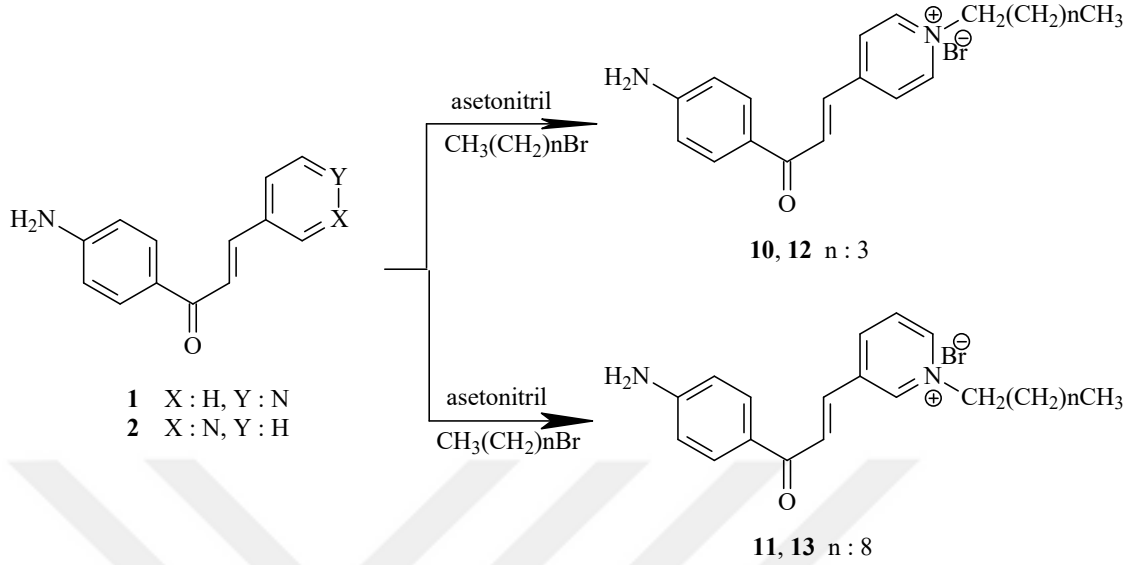
No	7 ^a		8 ^a		9 ^a	
	$\delta_{\text{H}}, J(\text{Hz})$	δ_{C}	$\delta_{\text{H}}, J(\text{Hz})$	δ_{C}	$\delta_{\text{H}}, J(\text{Hz})$	δ_{C}
3	-	151,59	-	151,50	-	151,50
4	7,30; s	106,45	7,21; s	106,04	7,21, s	106,03
5	-	139,85	-	139,88	-	139,86
NH ₂	-	-	-	-	-	-
1'	-	127,44	-	127,64	-	127,65
3'	7,65; d; 8,2	119,55	7,66; d; 8,4	119,56	7,66; d; 8,6	119,58
4'	-	141,89	-	141,41	-	141,41
5'	7,65; d; 8,2	119,55	7,66; d; 8,4	119,56	7,66; d; 8,6	119,58
6'	7,83; d; 8,2	125,94	7,83; d; 8,4	125,90	7,83; d; 8,6	125,90
1''	-	137,60	-	126,57	-	149,77
2''	7,23; d; 5,1	122,96	8,53; s	149,19	-	-
3''	8,54; d; 5,0	150,37	-	-	8,52; bs	149,18
4''	-	-	8,50; bs	149,68	7,38; m	129,10
5''	8,54; d; 5,0	150,37	7,38; m	123,95	8,51; bs	123,95
6''	7,23; d; 5,1	122,96	7,62; d; 8,2	136,22	7,60; bs	136,22
1'''	-	139,80	-	139,73	-	139,72
2'''	7,46; d; 7,4	126,28	7,44; d; 6,3	126,26	7,43; d; 6,4	126,27
3'''	7,35; d; 6,6	129,77	7,34; d; 7,8	129,69	7,33; d; 7,0	129,69
4'''	7,45; brs	128,76	7,43; bs	128,48	7,41; m	128,49
5'''	7,35; d; 6,6	1129,77	7,34; d; 7,8	129,69	7,33; d; 7,0	129,69
6'''	7,46; d; 7,4	126,28	7,44; d; 6,3	126,26	7,43; d; 6,4	126,27

^a Spektrumlar COSY, APT ve ACD NMR programı yardımıyla çözümlendi.

Tablo 7. 7-9 Nolu bileşiklerin IR absorpsiyon bandları (cm⁻¹).

Açık Formülü	HC=CH sp ² CH	N-H ₂	C=N	
	3046	3175 3242	1682	1294 1315 1417 1434
 8	3042	3175 3248	1678	1294 1319 1416 1445
 9	3047	3175 3249	1686	1295 1320 1434 1446

4.4. 10-13 Nolu Bileşiklerin Sentez Reaksiyonları ve Yapılarının Aydınlatılması



Şekil 21. 10-13 Nolu bileşiklerin sentez reaksiyonu.

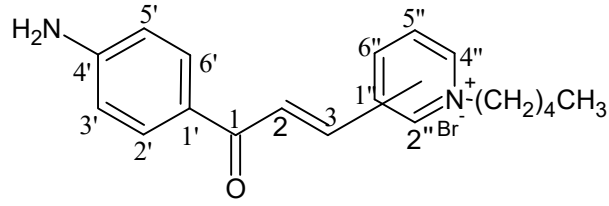
10-13 nolu bileşiklerin yapıları 400 MHz NMR (^1H , ^{13}C , APT, COSY), FT-IR spektroskopi yöntemleri ve ACD NMR programı yardımıyla aydınlatılmıştır. 10-13 nolu bileşiklere ait spektrumlar Ek Şekil 28-39'da görüldüğü gibidir.

Bu tür bileşiklerin sentezi genel olarak asetonitril içerisinde, kaynama noktasının biraz üzerinde kaynatma işlemiyle gerçekleştirilir (Nowakowska vd., 2001; Nowakowska vd., 2002; Usta vd., 2007; Usta vd., 2014; Labra-Vazquez vd., 2015; Usta vd., 2015). Reaksiyonlar çoğu zaman uzun sürelidir. Elde edilen ürünün saflaştırılması çoğu zaman başlangıç bileşiğinden çok daha polar özellikte olduğundan kolaydır. Kayıtlı olan çalışmalar özellikle 3-azakalkon bileşiklerinin 10 C'lu alkil türevlerinin etkinliğinin daha fazla olduğunu ifade etmektedir (Nowakowska vd., 2001; Nowakowska vd., 2002; Usta vd., 2007; Usta vd., 2014). Ancak çoğu çalışma kıyaslama adına farklı karbon sayılı alkil bileşikleriyle gerçekleştirilmiştir.

Bu doğrultuda çalışmanın bu bölümünde, kalkon analogu olan azakalkon bileşiklerinin literatürde kayıtlı biyolojik etkinliklerini esas alarak, yeni N-substitüye 2-, 3-, 4-azakalkon bileşikleri tasarlanmış olup 1, 2 nolu bileşiklerin 1-bromopentan ve 1-bromodekan ile etkileştirilmesi sonucu 10-13 nolu bileşikler sentezlenmiştir. Bu reaksiyonları gerçekleşmesinde piridindeki azotun ortaklanmamış elektrona sahip olması

ve halka üzerinde mezomerik etkinin etkisidir. **10-13** nolu bileşiklerin oluşumu alkil grubunun, azakalkon bileşiğine piridin halkasındaki azot atomuna bağlanmasıyla gerçekleşmiştir. Ortam şartlarına bağlı olarak, alkillenmenin A halkasındaki $-NH_2$ grubu üzerinden oluşumu da olasılık dahilindedir. Ancak **1,2** nolu başlangıç bileşiklerinin $3200-3300\text{ cm}^{-1}$ 'den primer amin grubuna ait bağ titreşimlerinin **10-13** nolu bileşiklerin IR spektrumlarında gözlenmesi bu olasılığı ortadan kaldırmıştır. Ayrıca yine **1** nolu bileşiğin 1H NMR spektrumunda $8,62\text{ ppm}$ 'de gözlemlenen $H-3''$, $H-5''$ e ait rezonans sinyalinin **10** nolu bileşikte $9,18\text{ ppm}$ 'de gözlemlenmiş olması; **2** nolu bileşiğin 1H NMR spektrumunda $9,14\text{ ppm}$, $8,74\text{ ppm}$ 'deki sırasıyla $H-2''$ ve $H-4''$ rezonans sinyallerinin, **12** nolu bileşikte sırasıyla $9,62\text{ ppm}$, $9,06\text{ ppm}$ 'e, **13** nolu bileşikte sırasıyla $9,60\text{ ppm}$, $9,05\text{ ppm}$ 'e kayması alkillenmenin B halkası üzerinden gerçekleştiğini kanıtlamıştır. **3** nolu 2-azakalkon bileşiğiyle de aynı reaksiyon koşullarında, farklı çözücülerle N-alkil türevleri sentezlenmeye çalışılmış ancak başarılı olunamamıştır. Bunun nedeninin, 2-azakalkon bileşiğindeki sterik engellemeler olduğu düşünülmektedir.

Bu bileşiklerdeki (**10-13**) H_α ve H_β protonlarının 1H NMR spektrumlarındaki kimyasal kayma değerleri sırasıyla, $7,63$; $8,19$; $7,71$; $8,42$; $7,67$; $8,24$; $7,67$; $8,24\text{ ppm}$, rezonans sinyallerinden hesaplanan etkileşme sabiti değerleri sırasıyla, $^3J = 15,6$; $16,4$; $15,7$; $15,6$; $15,6$; $15,6$; $15,7$; $16,0\text{ Hz}$ ' dir. Bu protonlar bir AB spin sistemi oluştururlar ve etkileşme sabitlerinden molekülün trans yapıda olduğu tespit edilmiştir.

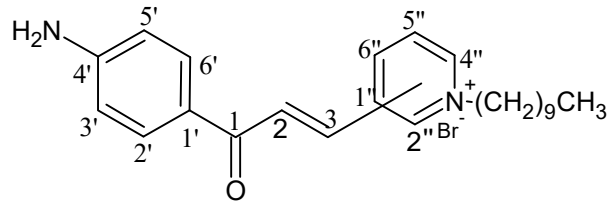


Şekil 22. 10-12 nolu bileşiklerin molekül yapısı.

Tablo 8. 10-12 nolu bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrum değerleri, DMSO- d_6 .

No	10^a		12^a	
	$\delta_{\text{H}}, J(\text{Hz})$	δ_{C}	$\delta_{\text{H}}, J(\text{Hz})$	δ_{C}
1	-	185,94	-	185,19
2	7,63; AB; 15,6	132,06	7,67; AB; 15,6	128,35
3	8,19; AB; 16,4	134,52	8,24; AB; 15,6	143,74
NH ₂	-	-	-	-
1'	-	125,85	-	124,98
2'	8,00; d; 7,4	133,63	7,95; d; 7,8	132,04
3'	6,71; d; 6,6	113,76	6,63; d; 7,8	113,25
4'	-	153,61	-	155,01
5'	6,71; d; 6,6	113,76	6,63; d; 7,8	113,25
6'	8,00; d; 7,4	133,63	7,95; d; 7,8	132,04
1''	-	151,78	-	136,02
2''	8,30; d; 3,1	126,33	9,62; s	144,71
3''	8,95; d; 4,3	144,38	-	-
4''	-	-	9,06; m	144,65
5''	8,95; d; 4,3	144,38	8,20; t; 6,6	129,24
6''	8,30; d; 3,1	126,33	9,04; m	134,23
1'''	4,67; bs	61,63	4,60; t; 7,4	61,50
2'''	2,02; bs	31,05	1,97; t; 6,3	30,68
3'''	-	-	-	-
4'''	1,38; bs	27,95	1,30; m	28,01
5'''	0,92; bs	21,90	-	22,04
6'''	-	13,51	0,86; t; 6,2	14,19

^aSpektrumlar APT ve ACD NMR programı yardımıyla çözümlendi



Şekil 23. 11-13 nolu bileşiklerin molekül yapısı.

Tablo 9. 11-13 nolu bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrum değerleri, DMSO- d_6 .

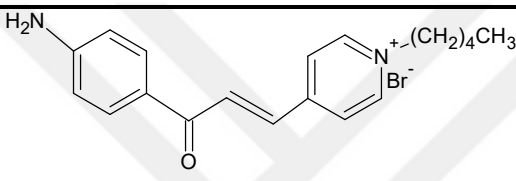
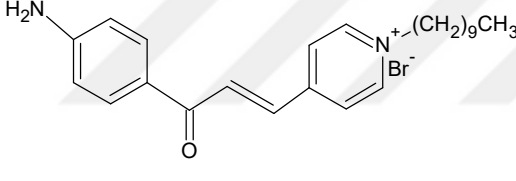
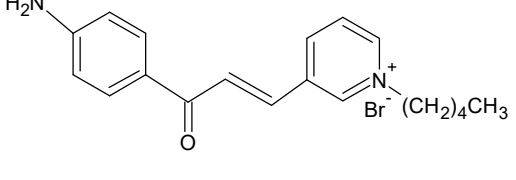
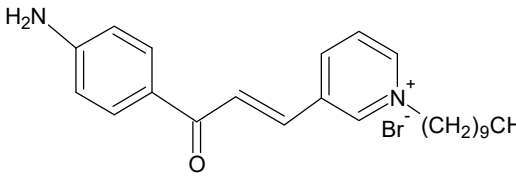
No	11 ^a		13 ^a	
	$\delta_{\text{H}}, J(\text{Hz})$	δ_{C}	$\delta_{\text{H}}, J(\text{Hz})$	δ_{C}
1	-	185,08	-	185,17
2	7,71; AB; 15,7	132,25	7,67; AB; 15,7	128,35
3	8,42; AB; 15,6	135,28	8,24; AB; 16,0	143,73
NH ₂	-	-	6,34; bs	-
1'	-	124,94	-	124,97
2'	7,99; d; 8,0	133,56	7,95; d; 8,2	132,03
3'	6,66; d; 7,4	113,29	6,68; d; 8,2	113,24
4'	-	155,23	-	155,02
5'	6,66; d; 7,4	113,29	6,63; d; 8,2	113,24
6'	7,99; d; 8,0	133,56	7,95; d; 8,2	132,03
1''	-	151,32	-	136,02
2''	8,57; d; 5,8	126,45	9,60; s	144,71
3''	9,13; d; 6,2	145,21	-	-
4''	-	-	9,05; m	144,63
5''	9,13; d; 6,2	145,21	8,20; m	129,22
6''	8,57; d; 5,8	126,45	9,03; m	134,22
1'''	4,56; t; 7,0	60,72	4,59; t; 7,0	61,53
2'''	1,93; bs	31,71	1,96; bs	31,71
3'''-9'''	1,26; bs	31,09	1,25; m	30,96
		29,30		29,31
		29,08		29,22
		28,83		29,09
		25,86		28,84
		22,53		25,96
		22,53		22,53

Tablo 9(devam). 11-13 nolu bileşiğin ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrum değerleri, DMSO-d₆.

No	11 ^a		13 ^a	
	δ _H , J(Hz)	δ _C	δ _H , J(Hz)	δ _C
10 ^{'''}	0,85; t; 6,6	14,41	0,82; bs	14,40

^aSpektrumlar APT ve ACD NMR programı yardımıyla çözümlendi.

Tablo 10. 10-13 Nolu bileşiklerin IR absorpsiyon bandları (cm⁻¹).

Açık Formülü	HC=CH sp ² CH	NH ₂	α,β doymamış C=O	sp ³ CH
 <p style="text-align: center;">10</p>	3034	3202 3306	1625	2889 2920
 <p style="text-align: center;">11</p>	3025	3204 3312	1628	2833 2926
 <p style="text-align: center;">12</p>	3047	3281 3336	1655	2856 2929
 <p style="text-align: center;">13</p>	3048	3282 3338	1655	2958 2919

4.5. Anti-mikrobiyal Etkinlik Sonuçları

Sentezlenen bileşiklerin (10-13) antimikrobiyal etkinliklerinin araştırılmasında 4 gram negatif, 4 gram pozitif bakteri kullanılmış olup, yapılan mikrodilüsyon testleri sonucunda seçilen bakterilere karşı en etkili bileşiklerin 11 ve 13 numaralı bileşikler olduğu görülmüştür. 13 numaralı bileşiğin test edilen en düşük konsantrasyon değeri olan 7,8125 µg/mL konsantrasyonda 3 bakteriye (*Y. pseudotuberculosis*, *B. subtilis* ve *B. cereus*), 15,625 µg/mL konsantrasyonda 4 bakteriye (*E. coli*, *P. vulgaris*, *S. aureus* ve *S. pyogenes*) ve 31,25 µg/mL konsantrasyonda ise *Salmonella typhimurium*'a bakteriyosidal etkinliği tespit edilmiştir. 11 numaralı bileşiğin ise en düşük doz olan 7,8 µg/mL konsantrasyonda benzer şekilde *B. cereus* bakterisine karşı etkili olduğu gözlenmiştir. Diğer etkinlikleri ise 13 numaralı bileşiğe göre *E. coli*, *S. typhimurium*, *P. vulgaris* ve *S. pyogenes* için aynı, *Y. pseudotuberculosis*, *B. subtilis* ve *S. aureus* için iki katı olarak bulunmuştur. Bu iki bileşiğin dışında yapılan test içinde 10 numaralı bileşiğin de 62,5 µg/mL konsantrasyonda *B. subtilis* bakterisine etkisi görülmüştür. Tüm bileşiklere ait anti-mikrobiyal test sonuçları Tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 11. 1 – 13 Nolu bileşiklere ait *in-vitro* antibakteriyel aktivite sonuçları.

Bileşik No	Stok Çözelti (µg/mL)	Mikroorganizmalar ve Minimal İnhibitor Konsantrasyonu (MİK) Değerleri							
		Gram Negatif				Gram Pozitif			
		Ec	St	Pv	Yp	Bs	Sau	Bc	Sp
1	1000	250	250	500	250	250	125	125	125
2	1000	250	250	250	250	250	125	125	125
3	1000	250	250	500	250	250	125	125	125
4	1000	500	500	500	500	500	250	500	500
5	1000	500	500	500	500	500	250	500	500
6	1000	500	500	500	500	500	250	500	500
7	1000	500	500	500	500	250	500	500	500
8	1000	500	500	250	500	250	500	500	500
9	1000	500	500	250	500	250	500	500	500
10	1000	250	250	125	125	62,5	250	125	250
11	1000	15,625	31,25	15,625	15,625	15,625	31,25	7,8125	15,625

Tablo 11(devam). 1 – 13 Nolu bileşiklere ait *in-vitro* antibakteriyel aktivite sonuçları.

Bileşik No	Stok Çözelti (µg/mL)	Mikroorganizmalar ve Minimal İnhibitor Konsantrasyonu (MİK) Değerleri							
		Gram Negatif				Gram Pozitif			
		Ec	St	Pv	Yp	Bs	Sau	Bc	Sp
12	1000	250	500	125	125	250	250	125	250
13	1000	15,625	31,25	15,625	7,8125	7,8125	15,625	7,8125	15,625
DMSO	ED	ED	ED	ED	ED	ED	ED	ED	ED
LB +	100	-	-	-	-	-	-	-	-
LB		+	+	+	+	+	+	+	+

Ec: *Escherichia coli* ATCC 25922, St: *Salmonella typhimurium* ATCC 14028, Pv: *Proteus vulgaris* ATCC 13315, Yp: *Yersinia pseudotuberculosis* ATCC 911, Bs: *Bacillus subtilis* ATCC 6633, Sau: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, Bc: *Bacillus cereus* 702 Roma, Sp: *Streptococcus pyogenes* ATCC 19615, ED: Etkili değil, LB: Laura Bertani besiyeri, +: Büyüme var.

5. SONUÇLAR

Bu çalışma, tıbbi ya da endüstriyel olarak farklı kullanım alanlarına sahip, biyolojik etkinlik olarak çeşitlilik gösteren kalkon analogu azakalkon, imin, pirazol ve azakalkonların N-substitüye türevleri üzerine destek sağlamak amacıyla tasarlanmıştır. İlk bölümde, 4-amino asetofenon ile sırasıyla 4-, 3- ve 2-piridin karbaldehitin Chaisen-Schmidt reaksiyonuna göre, literatürde kayıtları bulunan **1-3** bileşikleri sentezlenmiştir. Yapıları 1D NMR (¹H NMR ve ¹³C NMR) teknikleri ve IR spektrumlarıyla aydınlatılmış olup, (2*E*)-1-(4-aminofenil)-3-(4-piridil)-2-propen-1-on, **1**; (2*E*)-1-(4-aminofenil)-3-(3-piridil)-2-propen-1-on, **2**; (2*E*)-1-(4-aminofenil)-3-(2-piridil)-2-propen-1-on, **3** şeklinde adlandırılmıştır.

1-3 kalkon bileşiklerinin 4-dimetil aminobenzaldehit ile reaksiyonu sonucu yeni imin türevli azakalkon bileşikleri (**4-6**) sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin de yapıları ¹H NMR ve ¹³C NMR teknikleri ve IR spektrumlarıyla aydınlatılmış ve literatüre uygun olarak, 1-(4-((4-dimetilamino)benziliden)amino)fenil-3-(4-piridil)-prop-2-en-1-on, **4**; 1-(4-((4-dimetilamino)benziliden)amino)fenil-3-(3-piridil)-prop-2-en-1-on, **5**; 1-(4-((4-dimetilamino)benziliden)amino)fenil-3-(2-piridil)-prop-2-en-1-on, **6** adlandırılmıştır.

Sentezlenen azakalkon bileşiklerinin fenilhidrazin ile gerçekleştirilen reaksiyonları sonucunda literatür kaydı bulunmayan **7-9** nolu bileşikler elde edilmiş olup, yapıları ¹H NMR ve ¹³C NMR teknikleri ve IR spektrumlarıyla aydınlatılmıştır. Bu bileşikler yine kurallara uygun olarak, 1-fenil-3-(4-aminofenil)-5-(4-piridil)-2-pirazol,, **7**; 1-fenil-3-(4-aminofenil)-5-(3-piridil)-2-pirazol, **8**; 1-fenil-3-(4-aminofenil)-5-(2-piridil)-2-pirazol, **9** şeklinde adlandırılmıştır.

Çalışmanın son aşamasında, **1, 2** nolu başlangıç bileşiklerinin N-substitüye türevleri (**10-13**) sırasıyla, 1-bromopentan ve 1-bromodekan ile reaksiyonları sonucu elde edilmiştir. **3** nolu azakalkon bileşiğinin piridil halkasında, alkil zincirinin bağlanacağı azot atomu çevresinde mevcut olan sterik engeller, bu bileşiğin N-substitüye türevlerinin sentezlenmesinde başarısızlık yaratmıştır. **10-13** bileşiklerinin yapıları ¹H NMR ve ¹³C NMR teknikleri ve IR spektrumlarıyla aydınlatılmış ve (2*E*)-1-(4-aminofenil)-3-(N-pentil-4-piridinyum bromür)-2-propen-1-on, **10**; (2*E*)-1-(4-aminofenil)-3-(N-dekil-4-

piridinyum bromür)-2-propen-1-on, **11**; (2E)-1-(4-aminofenil)-3-(N-pentil-3-piridinyum bromür)-2-propen-1-on, **12**; (2E)-1-(4-aminofenil)-3-(N-dekil-3-piridinyum bromür)-2-propen-1-on, **13** şeklinde adlandırılmıştır.

Sentezlenen tüm bileşiklerin (**10-13**) en son aşamada anti-mikrobiyal etkinlikleri tespit ettirilmiştir. Bu çalışma için, 4 gram pozitif (*Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Proteus vulgaris*) ve 4 gram negatif (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Streptococcus pyogenes*, *Bacillus subtilis*) bakteri seçilmiştir. Bileşiklerin etki mekanizması bu araştırmanın dışında olup henüz bilinmemesine rağmen elde edilen MİK değerleri özellikle **11** ve **13** hatta **10** numaralı bileşikler için oldukça düşük konsantrasyonda gözlemlendiğinden, bu bileşiklerin günümüz kullanılan antibiyotiklerine nazaran daha etkili oldukları açıktır. Sentezlenen diğer bileşiklerinde MİK değerleri ortalama günlük kullanılan antibiyotik dozlarına benzerlik göstermektedir.

6. ÖNERİLER

Farmakolojik açıdan büyük önem taşıyan azakalkon ve N-alkil bileşiklerinin çeşitli biyolojik aktiviteye sahip olduğu yapılan araştırmalarda belirtilmiştir. Yapmış olduğumuz bu çalışmada azakalkon türevi bileşiklerin *in-vitro* anti-bakteriyal özellikleri ele alınmış olup azakalkonların N-alkil türevi bileşiklerinin günümüzde kullanılan antibiyotiklere göre daha etkili oldukları tespit edilmiştir. Bu nedenle bir sonraki adım olarak, bu bileşiklerin çalışılan bakterilere karşı etki mekanizmaları araştırılabilir. Ayrıca söz konusu bileşiklerin farklı bakterilere olan etkinlikleri de çalışma konusu oluşturabilir. Çalışmanın içeriğinde yer almamasına rağmen, N-substituye türevlerine karşılık daha az etkin olan Schiff bazı ve pirazol halkası içeren türevler için de farklı biyolojik aktivite tayinlerinin yapılması uygundur.

KAYNAKLAR

- Abdellatif, K.R.A., Elshemy, H.A.H. and Azoz, A.A., 2015.** 1-(4-Methane(amino)sulfonylphenyl)-3-(4-substituted-phenyl)-5-(4-trifluoromethyl phenyl)-1H-2-pyrazolines/pyrazoles as potential antiinflammatory agents. *Bioorganic Chemistry*, 65, 15-23.
- Agrawal, P.K., 1989.** Carbon-13 NMR of Flavonoids, Elsevier Science, 39, 580.
- Aksöz, E.B. and Ertan, R., 2011.** Chemical and Structural Properties of Chalcones I. *Journal Pharma Science*, 36, 223-242.
- Aksöz, E.B. and Ertan, R., 2012.** Spectrial properties of chalcones II. *Journal Pherma Science*. 37(4) 205-216.
- Albuquerque, H.M.T., Santos, C.M.M., Cavaleiro, J.A.S. and Silva A.M.S., 2014.** Chalcones as versatile synthons for the synthesis of 5- and 6-membered nitrogen heterocycles. *Current Organic Chemistry*, 18(21), 2750-2775.
- Althagafi, I.I. and Shaaban, R.M., 2017.** Microwave assitted regioselective synthesis of novel pyrazoles and pyrazolopyridazines via fluorine containing building blocks. *Journal of Molecular Structure*, 1142, 122-129.
- Ananthnag, G.S., Adhikari, A. and Maravanji, M.S., 2014.** Iron-catalyzed aerobic oxidative aromatization of 1,3,5-trisubstituted pyrazolines. *Catalysis Communications* 43, 240–243.
- Ansari, A., Abad Ali, A., Asif, M. and Shamsuzzaman, Z., 2017.** Biologically active pyrazole derivatives. *Royal Society of Chemistry*, 41, 16-41.
- Atay, K.Ç., Gökalp, M. ve Tilki, T., 2016.** Pirazol bazlı disazo boyarmaddelerin sentezi, karakterizasyonu ve absorpsiyon özelliklerinin incelenmesi. *Dokuz Eylül Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Fen ve Mühendislik Dergisi*, 19. DOI:10.21205/deufmd. 2017195515.
- Babu, G. and Perumal, T.P., 2006.** Convenient synthesis of α,α^1 -bis (substituted furfurylidene) cycloalkanones and chalcones under microwave irradiation. *Organic Chemistry Division Central Leather, Research Institute*, 27(21), 3677-3682.
- Bianchini, R., Bonanni, M., Corsi, M. and Infantino, A.S., 2012.** Viable and straightforward approach to the preparation of water soluble pyrazol-5-one derivatives through glycoconjugation. *Tetrahedron*, 68, 8636-8644.
- Bonesi, M., Loizzo R.M., Statti, A.G., Michel, S., Tillequin, F. and Menichini, F., 2010.** The synthesis and angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitory activity of chalcones and their pyrazole derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20, 1990–1993.

- Bravo, L., 1998.** Polyphenol chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance. *Nutrition Reviews*, 56(11), 317-333.
- Buhler, D.R. and Miranda, C., 2008.** Antioxidant activities of flavonoids. Department of Environmental and Molecular Toxicology. Oregon State University, College of Agricultural Sciences, 28 Nisan 2008, 1-6.
- Budhiraja, A., Kadian, K., Kaur, M., Aggarwal, V., Garg, A., Sapra, S., Nepali, K., Suri, P.O. and Dhar, L.K., 2011.** Synthesis and biological evaluation of naphthalene, furan and pyrrole based chalcones as cytotoxic and antimicrobial agents. *Medicinal Chemistry Research*, 21, 2133–2140.
- Chauhan, A., Sharma, P.K. and Kaushik, N., 2011.** Pyrazole: A Versatile Moiety International. *Journal ChemTech Research*, 3 11-17.
- Chawla, R., Sahoo, U. and Arora, A., 2010.** Microwave-assisted synthesis of some novel 2-pyrazoline derivatives as possible antimicrobial agents. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 67, 55-61.
- Chimenti, F., Maccioni, E., Secci, D., Bolasco, A., Chimenti, P., Granese, A., Befani, O., Turini, P., Alcaro, S., Ortusa, F., Cirilli, R., La Torre, F., Cardia, M.C. and Distinto, S., 2005.** Synthesis, molecular modeling studies, and selective inhibitory activity against monoamine oxidase of 1-thiocarbamoyl-3,5-diaryl-4,5-dihydro-(1H)-pyrazole derivatives. *The Journal Medicinal Chemistry*, 48, 7113-7198.
- Chowdury, A.R., Sharma, S., Mandal, S., Goswami, A., Mukhopadhyay, S., Majumder, H.K., 2002.** Lutcolin an emerging anticancer flavonoid poisons eukaryotic DNA topoisomerase. *Biochemical Journal*, 366, 653-661.
- Das, N., Das, B., Dhanamat, M. and Shrivastava, S.K., 2010.** An efficient approach for drug optimization. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 41(5), 571-588.
- Dhar, P.C., Pal, A., Mohanty, P. and Bag, B., 2015.** Colorimetric detection of Cu(II) ion with a 1,3-bis-azachalcone derivative. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 219, 308-314.
- Dıgrak, M., Selvi, S., Ahmedov, M.A. and Bağcı, E., 1997.** 1,5-dien-3-ol' lerin antimikrobiyal etkilerinin incelenmesi. XII. Ulusal Kimya Kongresi, Van, Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Kongre Özetler Kitabı, 677.
- Dube, C.E., Workie, B., Kounaves, S.P., Robbat J.A. and Aksu, M.L., 1995.** Electrodeposition of metal alloy and mixed oxide films using a single precursor tetranuclear copper-nickel complex. *The Journal Electrochemical Society Interface*, 38, 3357-3365.
- Erdik, E., 1993.** Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler. Ankara Gazi Büro Kitapevi, 5, ISBN: 975-7373-04-1, 531s. 82-165, 183-230, 317-340.

- Fayed, T.A. and Awad, M.K., 2004.** Dual emission of chalcone-analogue dyes emitting in the red region. *Chemical Physics*, 303, 317-326.
- Fustero, S., Roman, R., Sanz-Cervera, J.F., Simon-Fuentes, A., Bueno, J. and Villanova S., 2008.** Synthesis of new fluorinated tebufenpyrad analogs with acaricidal activity through regioselective pyrazole formation. *Journal Organic Chemistry*, 73(21), 8545-8552.
- Fustere, S., Rosello, S.M., Barrio, P. and Fuentes, S.A., 2011.** A fruitful decade for the synthesis of pyrazoles. *Chemical Reviews*, 111, 6984-7034.
- Gaonkar, L.S. and Vignesh, N.U., 2017.** Synthesis and pharmacological properties of chalcones: a review. *Research on Chemical Intermediates*, 43, 6043–6077
- Garg, S. and Raghav, N., 2013.** Synthesis of novel chalcones of schiff's bases and to study their effect on bovine serum albumin. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 6(4), 181-184.
- Gezegen, H., 2006.** Bazı kalkanon türevlerinin sentezi ve reaksiyonlarının araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Tokat, Türkiye, 106 s., 1-19.
- Gharib, A., Pesyan, N.N., Fard, L.V. and Roshani, M., 2015.** Catalytical Synthesis of pyrazolines using nanoparticles of preyssler heteropolyacid supported on Nano-SiO₂, H14[NaP₅W₃O₁₁]/SiO₂: *Journal of Heterocyclic Chemistry* 1(1), 6-12.
- Gordon, E.M., Barrett, Z.W., Dower, W.J., Fodor, S.P.A. and Gallop, M.A., 1994.** Applications of combinatorial technologies to drug discovery. 2. combinatorial organic synthesis, library screening strategies and future directions. *Journal of Medicinal Chemistry*, 37, 1385-1401.
- Hertog, M.G.K. and Hollman, P.C.H., 1996.** Potential health effects of dietary flavonal quercetin. *European Journal of Clinical Nutrition*, 50, 63-71.
- Hiremath, S.P., Rudresh, K and Saundane, A.R., 2002.** Synthesis and biological activities of new 5-hydrazino-10- substituted-7H-[2, 3-c] isoquinolines and 1-(10-substituted-7H-indolo[2,3-c]isoquinolin-5-yl)-3,5-disubstituted pyrazoles, -3-methylpyrazol-5-ones and-3,5-disubstituted pyrazolnes. *Journal of Chemistry, Senction : Organic Chemistry Including Medicanal Chemistry*, 41(2), 394-400.
- Jeong, T.S., Kim, K.S., Kim, J.R., Cho, K.H., Lee, S. and Woo Song Lee, W.S., 2004.** Novel 3,5-diaryl pyrazolines and pyrazole as low-density lipoprotein (LDL) oxidation inhibitor. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 14, 2719–2723.
- Jovanovic, B.Z., Mısıc-Vukonic, M., Marinkovic, A.D. and Csanadı, J., 1999.** ¹³CNMR spectra of pyridine chalcone analogs. *Journal of Molecular Structure*, 482, 371-374.

- Ju, Y. and Varma, R.S., 2006.** Aqueous N-Heterocyclization of primary amines and hydrazines with dihalides: microwave-assisted synthesis of N-Azacycloalkanes, isoindole, pyrazole, pyrazolidine, and phthalazine derivatives. *The Journal of Organic Chemistry*, 71, 135-141.
- Kalirajan, R., Sivakumar, S.U., Jubie, S., Gowranna, B. and Suresh, B., 2009.** Synthesis and biological evaluation of some heterocyclic derivatives of chalcones. *International Journal of ChemTech Research*, 1(1), 27-34.
- Karabacak, A.Ç., Ciçen, G. and Tilki, T., 2016.** Bir seri dispers disazo boyar maddelerin sentezi ve absorpsiyon özelliklerinin incelenmesi, Celal Bayar Üniversitesi, Fen Bilimleri Dergisi, 12(3), 579-584. DOI: 10.18466/cbayarfbe.281566.
- Kaspady, M., Narayanaswamy, V.K., Raju, M. and Rao, G.K., 2009.** Synthesis, antibacterial activity of 2,4-disubstituted oxazoles and thiazoles as bioisosteres. *Letters in Drug Design & Discovery*, 6, 21-28.
- Katritzky, A.R., Ramsden, C.A., Scriven, E.F.V. and Taylor, R.J.K., 2008.** Five membered ring systems: Pyrazoles and benzo analogs. *Heterocyclic Chemistry*, 15, 1-15.
- Kaushis, D., Kumar, R., Ahmed, K.S. and Chaula, G., 2012.** Pharmacological screening for anti-inflammatory, analgesic activity of pyrazolyl derivatives along with molecular docking studies. *Medicinal Chemistry Research*, 21(11), 3646-3655.
- Kirubavathy, S.J., Velmurugan, R., Karvembu, R., Bhuvanesh, N.S.P., Enoch, I.V.M.V., Selvakumar, S.M., Premnath, D. and Chitra, S., 2017.** Structural and molecular docking studies of biologically active mercaptopyrimidines Schiff bases. *Journal of Molecular Structure*, 1127, 345-354.
- Kozmik, V., Lhotak, P., Odlerova, Z. and Palecek, J., 1998.** Azachalcone derivatives and their bis substituted analogs as novel antimycobacterial agents. *Collection of Czechoslovak Chemical Communications* 63, 698-712.
- Kumar, C.K., Trivedi, R., Kumar, K.R., Giribabu, L. and Sridhar, B., 2012.** Synthesis, characterization, electrochemistry and optical properties of new 1,3,5-trisubstituted ferrocenyl pyrazolines and pyrazoles containing sulfonamide moiety. *Journal of Organometallic Chemistry*, 718, 64-73.
- Labanov, P.S. and Dar, D.V., 2013.** Acetamidines and acetamidoximes containing an electronwithdrawing group at the α -carbon atom: Their use in the synthesis of nitrogen heterocycles. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 49(4), 546-567.
- Lee, J.C., Tseng, C.K., Chun-Kuang Lin, C.K. and Chih-Hua Tseng, C.H., 2017.** Discovery of novel diarylpyrazolylquinoline derivatives as potent antidengue virus agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 141, 282-292.

- Levai, A. and Jeko, J., 2007.** Synthesis of carboxylic acid derivatives of 2-pyrazolines. Department of Organic Chemistry, 20, 134-145.
- Li, P.Z. and Liu, Z.Q., 2013.** Ferrocenyl-contained dendritic-like antioxidants with dihydropyrazole and pyrazole as the core: investigations into the role of ferrocenyl group and structure-activity relationship on scavenging radical and protecting DNA. Tetrahedron 69, 9898-9905.
- Maden, M., Mert, S. ve Kasımoğlu, R., 2012.** Bazı pirazol-3-karboksilik asitlerin çeşitli daimin ve diollerle reaksiyonlarının incelenmesi. Sakarya Üniversitesi. Fen Bilimleri Dergisi, 16, 1-5.
- Malovolta, J.L., Souto, A.A., De Mello, D.L., Flores, D.C. and Flores, A.F.C., 2014.** Efficient synthesis of new biheterocyclic 1-(5-hydroxy-5-trifluoromethyl-4,5-dihydropyrazol-1-yl)-3-(6-trifluoromethylpyrimidin-4-yl)-propan-1-ones. Journal of Fluorine Chemistry, 16, 158-172.
- Mella, M., Fagnoni, M., Viscardi, G., Savarino, P., Elisei, F. and Albini, A., 1997.** On the photochemical behaviour of some diarylpyrazolines. Journal of Photobiology A: Chemistry, 108, 143-148.
- Metwally, M.A., Khalifa, M.E. and Amer, F.A., 2008.** New azo disperse dyes with 4-hydroxymethyl-2-pyrazolin-5-one ring for dyeing polyester fabrics, 5, Dyes and Pigments, 76(2), 379-385.
- Nagarapu, L., Gaikwad, H.K., Sarikonda, K., Mateti, J., Bantu, R., Raghu, P.S., Manda, K.M. and Kalvendi, S.V., 2010.** Synthesis and cytotoxicity evaluation of 1-[3-(9H-carbazol-4-yloxy)-2-hydroxypropyl]-3-aryl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid derivatives. European Journal of Medicinal Chemistry, 45, 4720.
- Nowakowska, Z., Wyrzykiewicz, E. and Kedzia, B., 2001.** Synthesis and antimicrobial properties of N-substituted derivatives of (E)-4-azachalcones. Il Farmaco, 56, 325-329.
- Nowakowska, Z., Wyrzykiewicz, E. and Kedzia, B., 2002.** Antimicrobial activity of some N-alkyl substituted of (E)-4-azachalconium and (E)-3-hydroxy-4-azachalconium bromides. Il Farmaco, 57, 657-661.
- Özdemir, Z., 2010,** Yeni (Arilalkil) pirazol türevi ölesim eterlerin sentezleri, antikonvülsan ve antimikromiyal aktiviteleri. Yüksek Lisans Tezi. İnönü Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Malatya, Türkiye, 110s., 1-5.
- Özdemir, D.C.Ö., Alyu, F., Turan, N. and Özdemir, A., 2016.** Antinociceptive activities of some 4,5-dihydro-1H-pyrazole derivatives: Involvement of central and peripheral pathways. Letters in Drug Design & Discovery, 13(5), 411-417.
- Özbülbül, A., 2006.** Oligofenol esaslı yeni tip oligomer schiff bazlarının sentezi ve karakterizasyonu. Yüksek Lisans Tezi. Çukurova Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana, Türkiye, 80 s., 1-6.

- Pacheco, J.D., Prent, L., Trilleras, J. and Quiroga, J., 2013.** Facile sonochemical synthesis of novel pyrazolyne derivatives at ambient conditions. *Ultrasonics Sonochemistry*, 20, 1033–1036.
- Paşa, S., 2010.** Tiyo schiff bazları ve komplekslerinin sentezi, karakterizasyonu, katalitik etkilerinin incelenmesi ve diyot uygulamaları. Yüksek Lisans Tezi. Dicle Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Diyarbakır, Türkiye, 163 s., 1-8.
- Patel, K.S., Raval, K.N., Patel, S.P., Patel, A.G. and Patel, S.V., 2012.** A review on synthesis and biological activities of pyrimidine derivatives. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, 2, 170-182.
- Patel, M.R., Dodiya, B.L., Ghetiya, R.M., Joshi, K.A., Vekariya, B.A.H. and Joshi, H.S., 2011.** Synthesis and antimicrobial evaluation of pyrazoline derivatives. *International Journal of ChemTech Research*, 3(2), 967-974.
- Pozharskii, A.F., Soldatenkov, A.T. and Katritzky, A.R., 1997.** *Heterocycles in Life and Society: An Introduction to Heterocyclic Chemistry, Biochemistry and Applications*, Chichester: John Wiley, 2, 290-301.
- Radhakrishnan, S.K., Shimmon, R.G., Conn, C. and Baker, A.T., 2015.** Azachalcones: A new class of potent polyphenol oxidase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 25, 1753-1756.
- Rao, Y.K., Frang, S.H. and Tzeng, Y.M., 2004.** Differential effects of synthesized 2-oxygenated chalcone derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 12, 2679-2686.
- Sapra, S., Sharma, K., Bhalla, Y. and Dhar, K.L., 2016.** Chalconoid derived heterocycles as potent bioactive molecules. *Chemical Sciences Journal*, 7(2), 2150-3494.
- Sawarkar, U., Narule, M. and Chaudhary, M., 2012.** Synthesis of some new 3-(4-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one 4-phenyl substituted schiff's bases and their antibacterial activity. *Scholars Research Library*, 4(2), 629-632.
- Shettigar, S., Poornesh, P., Umesh, G., Sarojini, K.B., Narayana, B. and Kamath P.K., 2010.** Investigation of third-order nonlinear optical properties of conjugated benzodioxal derivatives. *Optics & Laser Technology*, 42, 1162–1166.
- Sribalan, R., Banuppiya, C., Kirubavathi, M., Jayachitra, A. and Padmini, V., 2016.** Multiple biological activities and molecular docking studies of newly synthesized 3-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazole-5 carboxamide chalcone hybrids. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 26, 5624-5630.
- Solomons, T.W.G. and Frchle, C.B., 2002.** *Organic Chemistry. Literatür Yayınları*, 7. Baskı, ISBN:975-8431-87-0 ,1331s., Okay, G. ve Yıldırım, Y.(Ç. Ed.), 64-65.

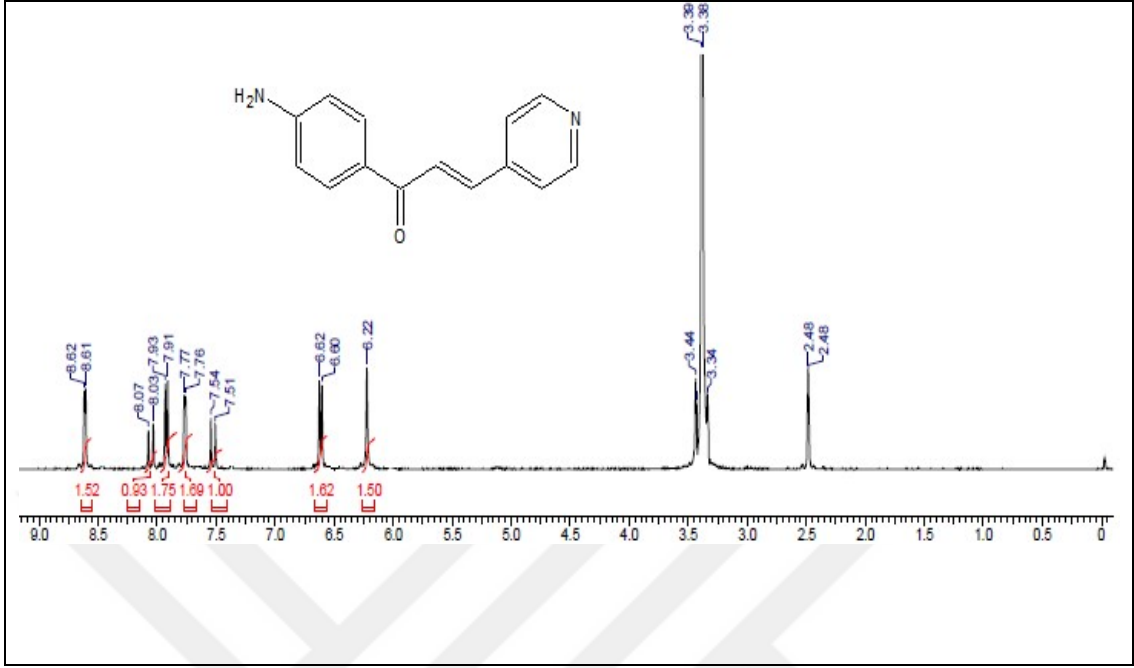
- Souza, F., Souza, V.T., Ratzlaff, V., Borges, L.P., Olivera, M.R., Bonaccorso, H.G., Zanatta, N., Martins, M.A.P. and Mello, C.F., 2002.** Hypohermic and antipyretic effects of 3-methyl- and 3-phenyl-5-hydroxy-5-trichloromethyl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carboxyamides in mice. *European Journal of Pharmacology*, 451(2), 141-147.
- Thaker, B.T., Patel, P.H., Vansadiya, A.D. and Kanojiya, J.B., 2009.** Substitution effects on the liquid crystalline properties of thermotropic liquid crystals containing schiff base chalcone linkages. *Molecular Crystals and Liquid Crystals*, 515, 1563-5287.
- Torre, M.D.L., Marcoring, G.L., Pirri, G., Tome, A.C., Silva, A.M.S. and Cavaleira, J.A.S., 2002.** Synthesis of novel (60) fullerene-flavonoid. *Tetrahedron Letters*, 43, 1689-1691.
- Towns, A.D., 1999.** Developments in azo disperse dyes derived from heterocyclic diazo component. *Dyes and Pigments*, 42, 3-28.
- URL-1, 2014.** <http://sedatture.wordpress.com/> 03.2014
- Usta, A., Yaşar, A., Yılmaz, N., Güleç, C., Yaylı, N., Karaoğlu, Ş.A. and Yaylı, N., 2007.** Synthesis, configuration and antimicrobial properties of novel substituted and cyclized '2', 3"-thiazachalcones. *Helvetica Chimica Acta*, 90, 1482-1490.
- Usta, A., 2008.** Tiyazakalokonların sentezi, N-Alkil türevleri, dimerleşme reaksiyonları ve antimikrobiyal aktiviteleri: *Campanula lactiflora* (Campanulaceae) doğal polar bileşiklerin izolasyonları ve yapılarının aydınlatılması. Doktora Tezi. Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon, 140 s., 1-15.
- Usta, A., Öztürk, E. and Beriş, F.Ş., 2014.** Microwave asisted preparation of azachalcones and their N-alkyl derivatives with antimicrobial activities. *Natural Product Research: Formerly Natural Product Letters*, 28(7), 483-487.
- Usta, A. and Taşkır, H., 2015.** Synthesis and antimicrobial properties of N-substituted derivatives of (E)-2,3" thiazachalcones. *Verlag der Zeitschrift für Naturforschung*, 70(1-2)c, 45-50.
- Vazquez, P.L., Lugo, A.A.Z., Mauricio Maldonado, D.M., Arcos, R.R., Carreon, C.M.P., Rosa Santillan, R. and Farfan, N., 2015.** On the molecular structure of (E)-3-(9H-fluoren-2-yl)-1-(pyridin-2-yl) prop-2-en-1-one, theoretical calculations and SXRD studies. *Journal of Molecular Structure*, 1101, 116-123.
- Voskiene, A., Mickevicius, V. and Gema Mikulskiene G., 2007.** Synthesis and structural characterization of products condensation 4-carboxy-1-(4-styrylcarbonylphenyl)-2-pyrrolidinones with hydrazines. *Arkivoc*.15, 303-314.
- Weaver, M.A. and Shuttleworth, L., 1982.** Heterocyclic diazo componen. *Dyes and Pigments*, 3(2), 81-121.

- Wollgast, J. and Anklam, E., 2000.** Changes in composition during the manufacture of chocolate and methodology for identification and quantification. *Food Research International*, 33, 423-447.
- Yaylı, N., Küçük, M., Üçüncü, O., Yaşar, A., Yaylı, N. and Karaoğlu, Ş.A., 2007.** Synthesis of N-alkyl derivatives and photochemistry of nitro (E)-3-azachalcones with theoretical calculations and biological activities. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* 188, 161–168.
- Yeap, G.Y., Yeapa, G.Y., Haa, S.T., Ishizawa, N., Sudab, K., Boeya, P.L. and Mahmooda, W.A.K., 2003.** Synthesis, crystal structure and spectroscopic study of para substituted 2-hydroxy-3-methoxybenzalideneanilines. *Journal of Molecular Structure*, 658, 87-99
- Yet, L., Katritzky, A.R., Ramsden, C.A., Scriven, E.F.V. and Taylor, R.J.K., 2008.** Pyrazoles. *Heterocyclic Chemistry*, 4, 1-141.
- Yejalla, P.R. and Atla, R.S., 2011.** A Study of anti-inflammatory and analgesic activity of new 2,4,6-trisubstituted pyrimidines. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 59(9), 1079-1082.
- Zaisher, W., Zigi, G. and Zhenhuan, Y., 1990.** Synthesis, characterization and anticancer activity of L-alanine base complexes of copper (II), zinc (II) and cobalt (II). *Synthesis Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry*. 20(3), 335-344.
- Zarate, Z.D., Aguilar, R., Hernandez, B.R.I., Labarrios, E.M., Delgado, F. and Tamariz, J., 2015.** Synthesis of α -ketols by functionalization of captodative alkenes and divergent preparation of heterocycles and natural products. *Tetrahedron*, 71, 6961-6978.
- Zhang Z., Dong Y.W. and Wang G.W., 2003.** Efficient and Clean Aldol Condensation Catalyzed by Sodium Carbonate in Water, *Chemistry Letters*, 32 (10) 966-967.
- Zhang, X., Kang, J., Niu, P., Wu, j., Yu, W. and Chang, J., 2014.** I₂-Mediated Oxidative C–N Bond Formation for Metal-Free One-Pot Synthesis of Di-, Tri-, and Tetrasubstituted Pyrazoles from α,β -Unsaturated Aldehydes/Ketones and Hydrazine. *Journal Organic Chemistry*, 79, 10170-10178.
- Zheng, X., Li, Z., Wang, Y., Chen, W., Huang, Q., Liu, C. and Song, G., 2003.** Syntheses and 113 insecticidal activities of novel 2, 5-disubstituted 1, 3, 4-oxadiazoles. *Journal Fluorine Chemistry*, 123: 163-169.
- Zollinger, H., 2003.** Color chemistry synthesis, properties and applications of organic dyes and pigments. 3rd rev. ed. Wiley-Vch. ISBN-13: 978-3906390239, 647s. 313-134.

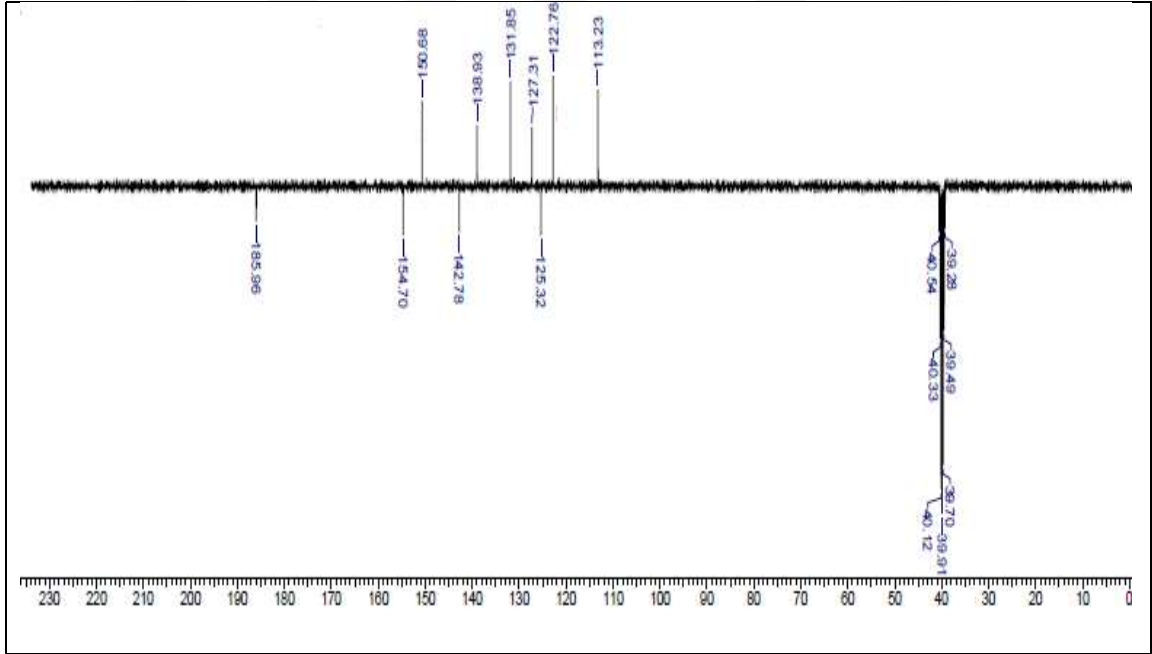
Zora, M. ve Kıvrak, A., 2009. Pirazol türevlerinin elektrofilik halkalaşma tepkimeleri ile sentezi, , 23. Ulusal Ankara Kongresi, Ankara, Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü ,16-20 Haziran 2009, 49.



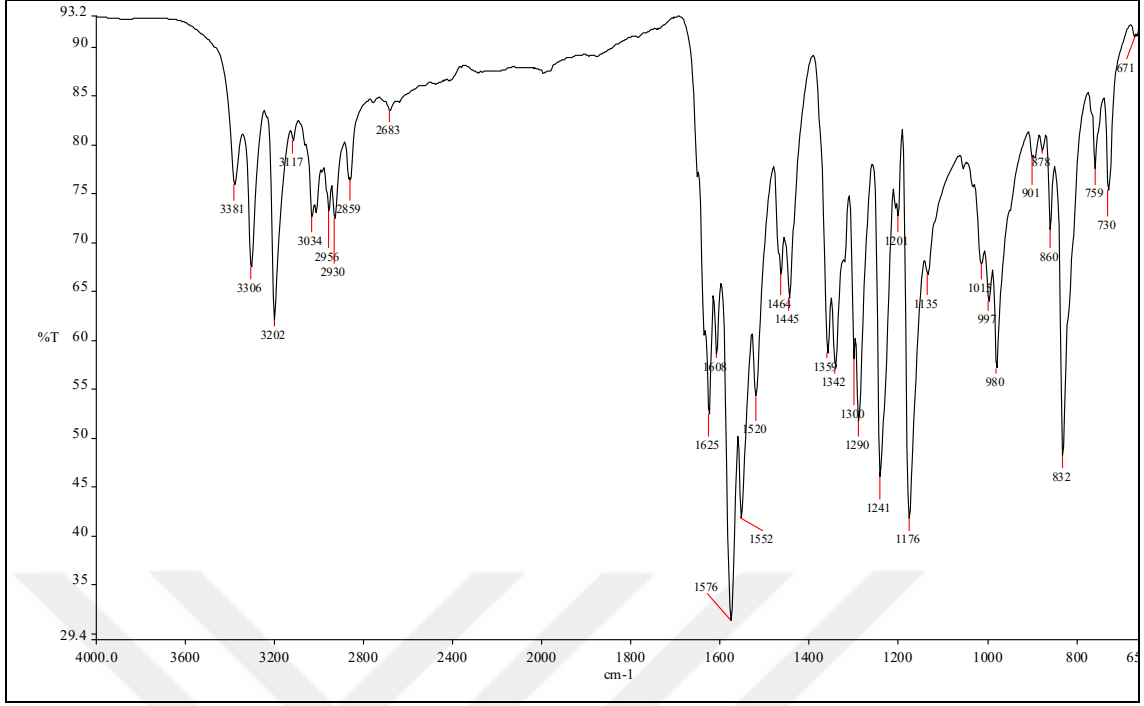
7. EKLER



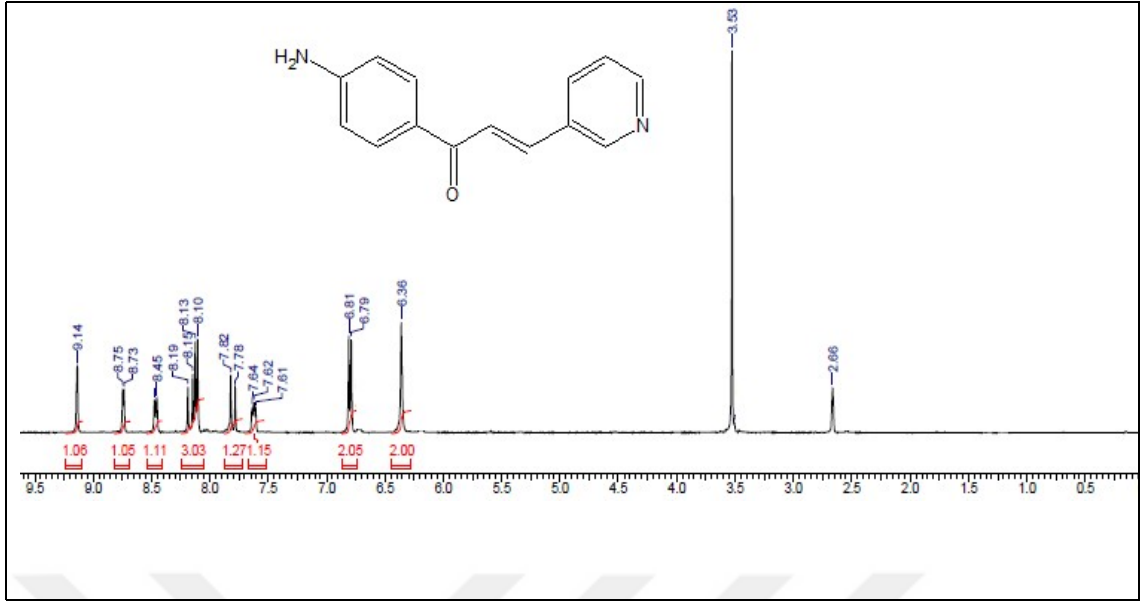
Ek Şekil 1. 1 Nolu bileşiğin ¹H NMR spektrumu, DMSO-d₆



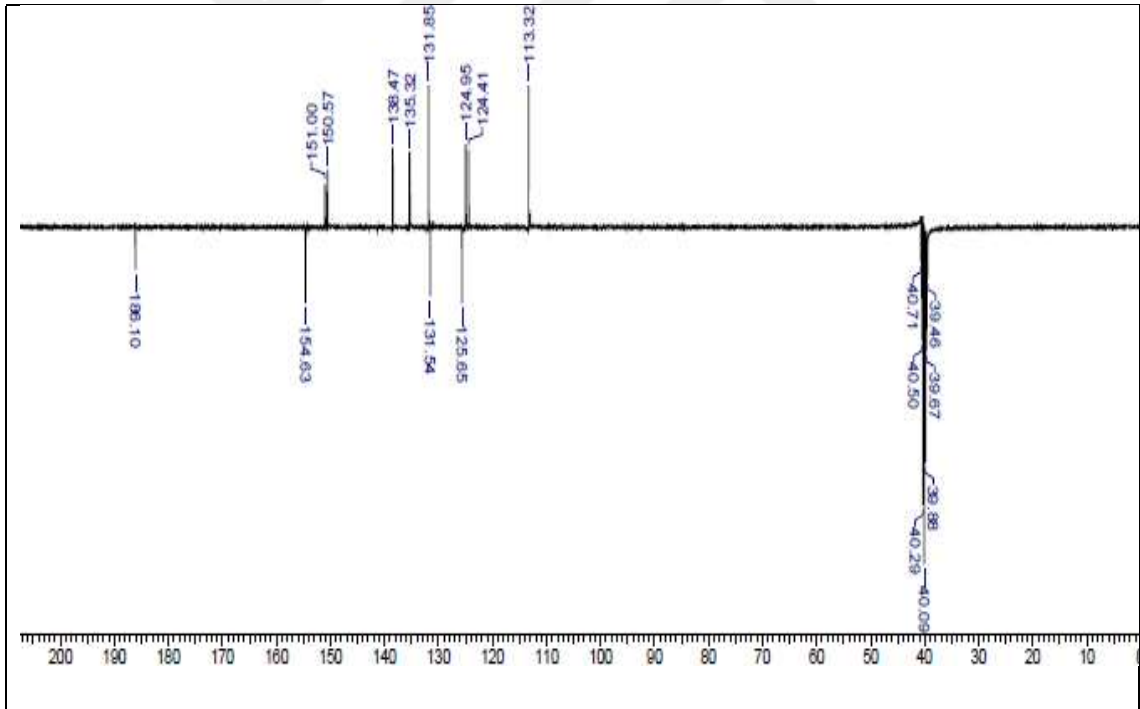
Ek Şekil 2. 1 Nolu bileşiğin APT spektrumu, DMSO-d₆



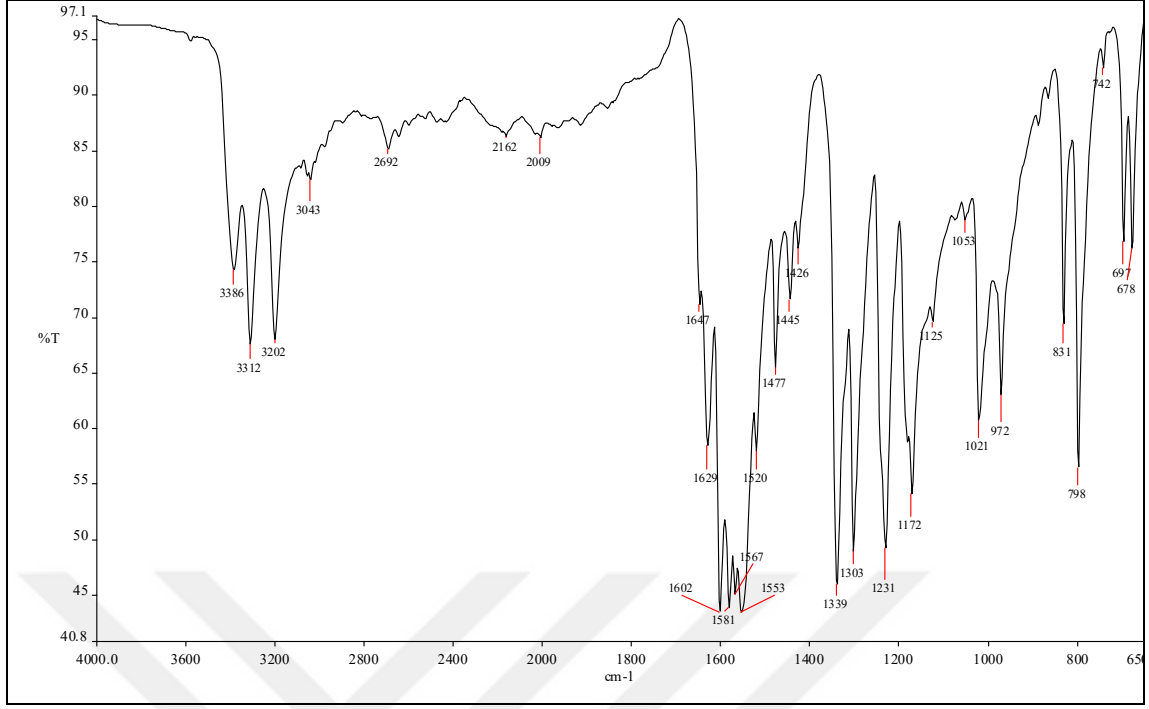
Ek Şekil 3. 1 Nolu bileşiğin IR spektrumu



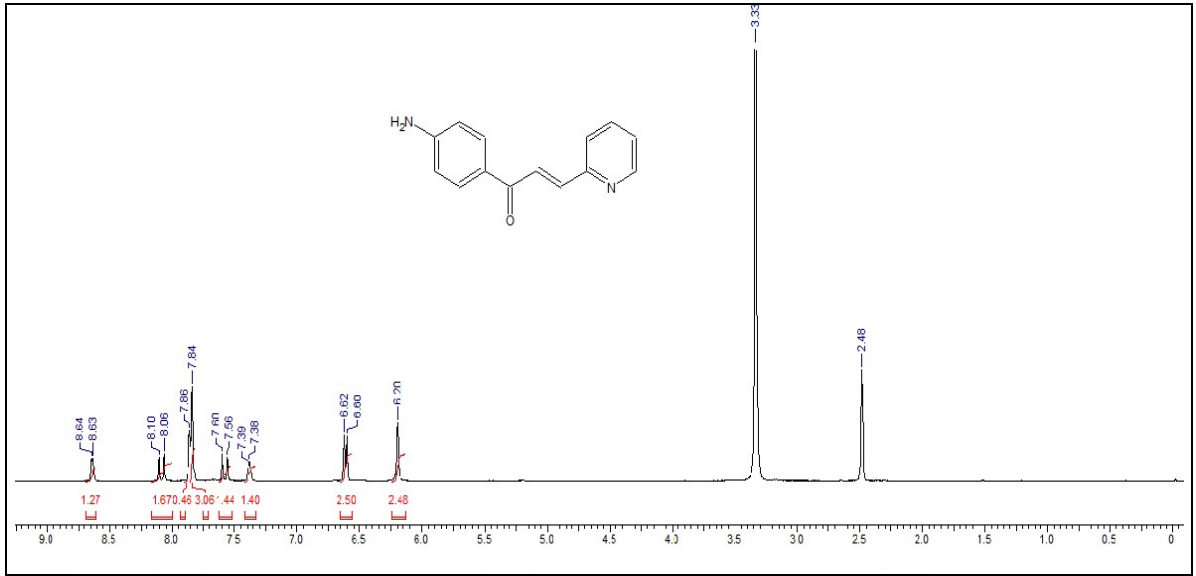
Ek Şekil 4. 2 Nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu, DMSO-d_6



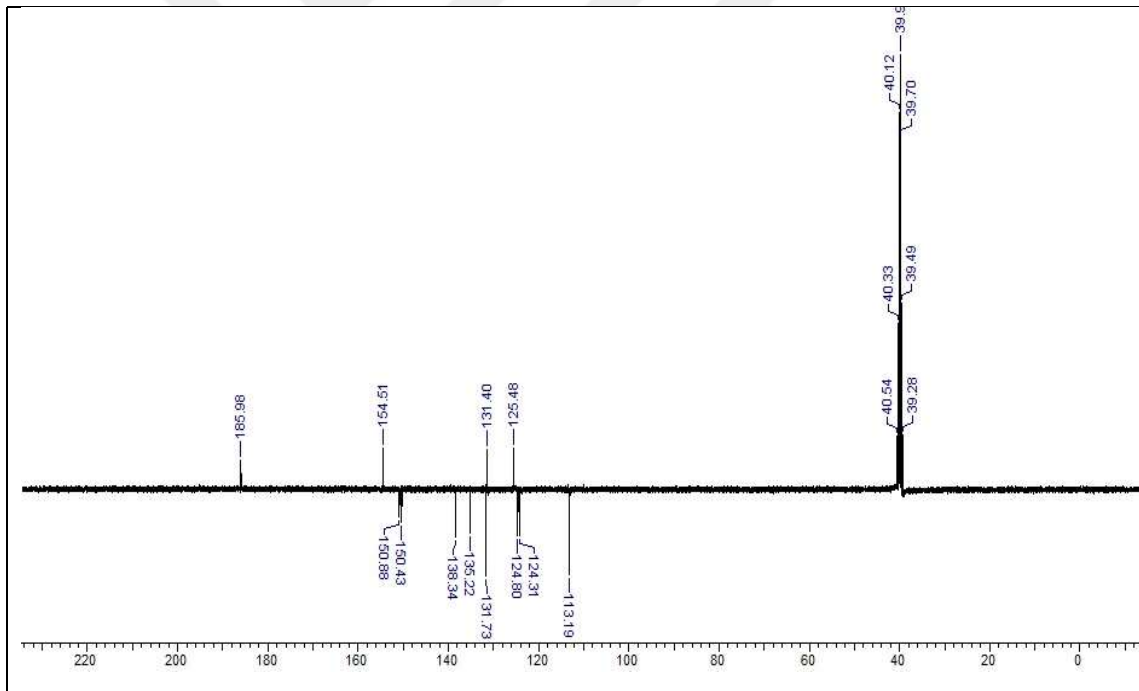
Ek Şekil 5. 2 Nolu bileşiğin APT spektrumu, DMSO-d_6



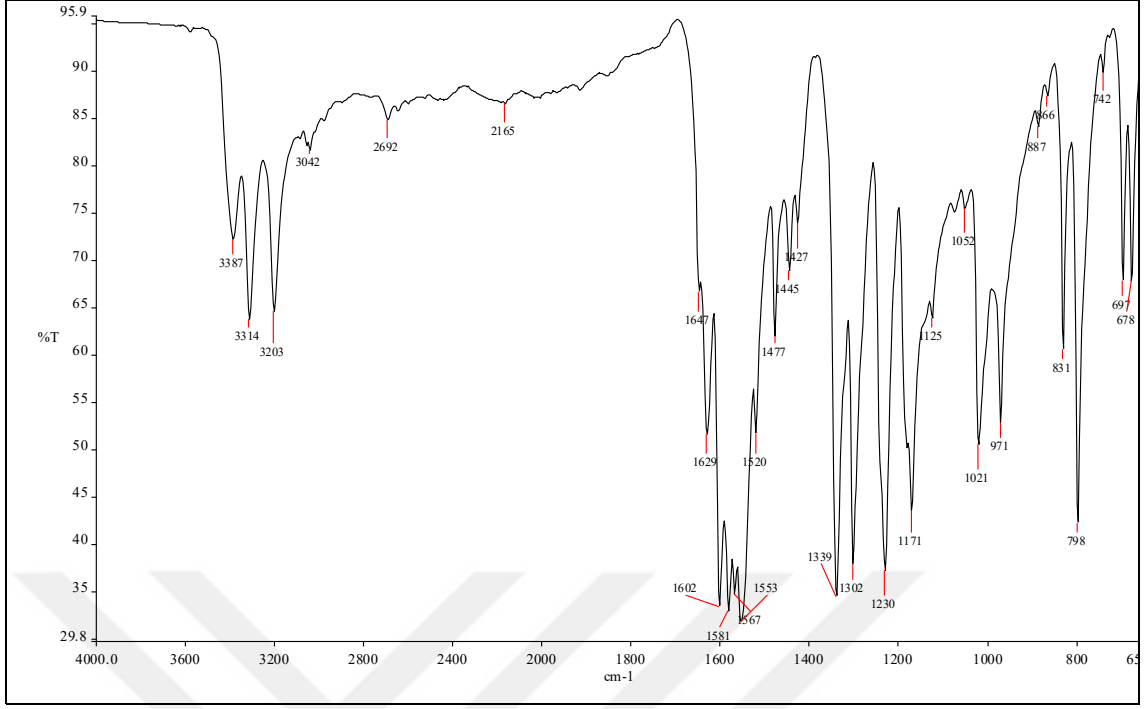
Ek Şekil 6. 2 Nolu bileşiğin IR spektrumu



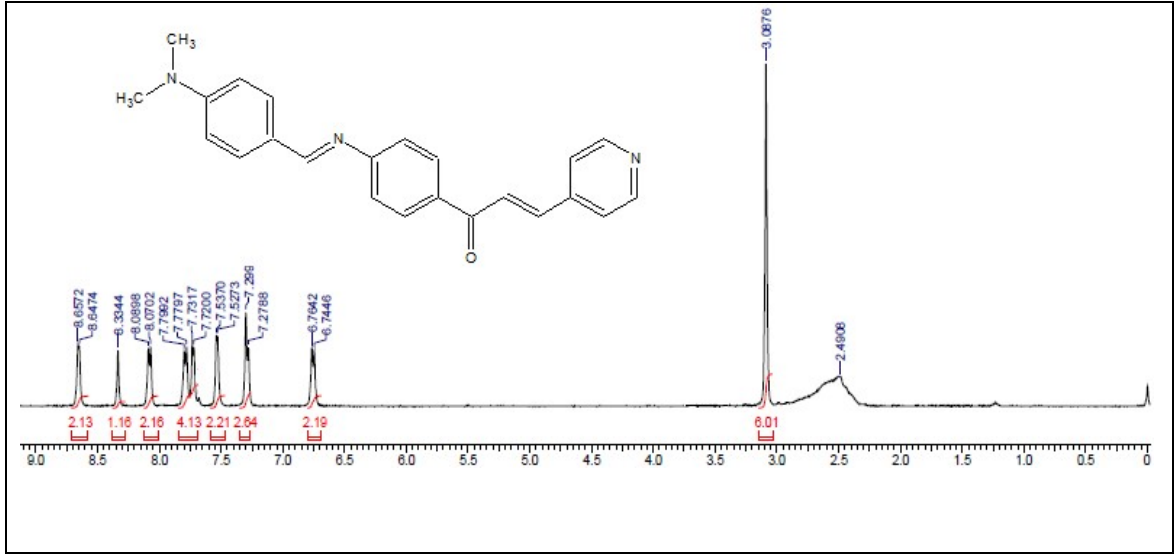
Ek Şekil 7. 3 Nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu, DMSO-d_6



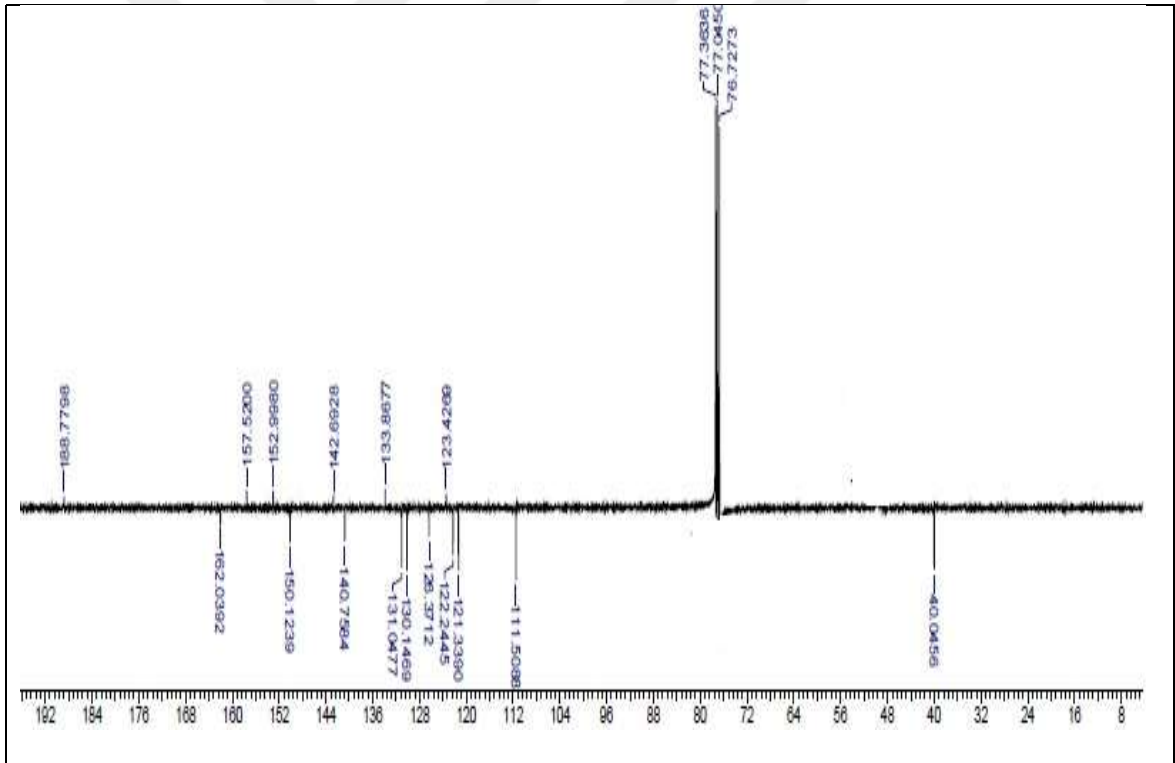
Ek Şekil 8. 3 Nolu bileşiğin APT spektrumu, DMSO-d_6



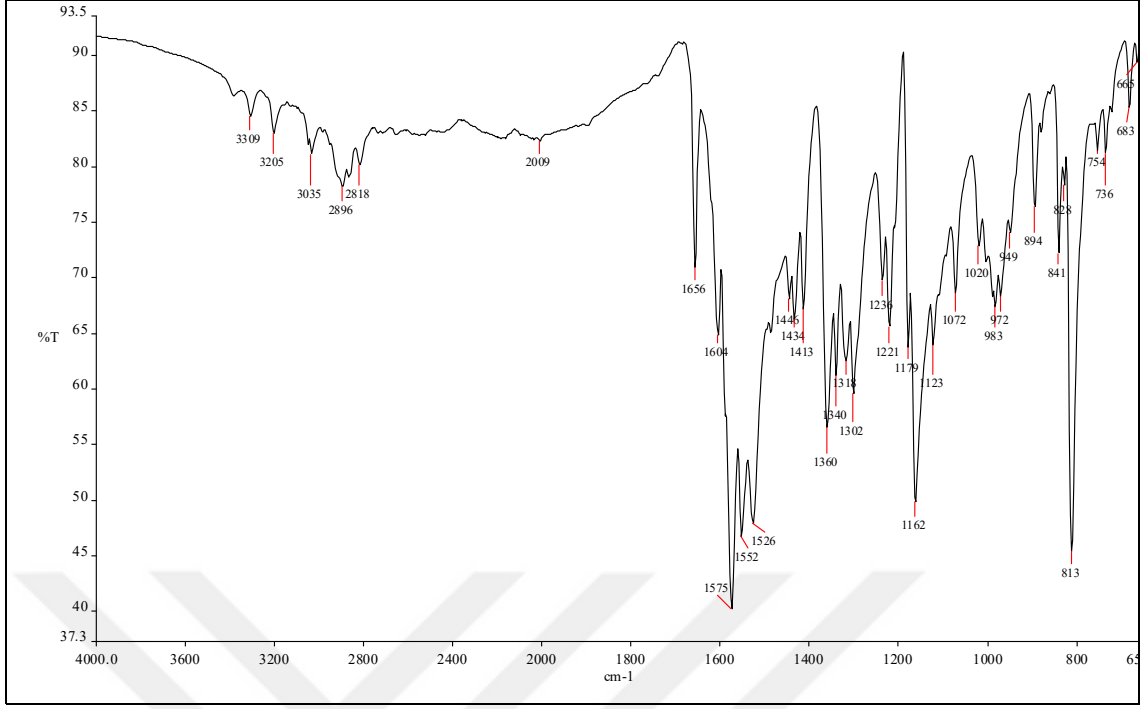
Ek Şekil 9. 3 Nolu bileşiğin IR spektrumu



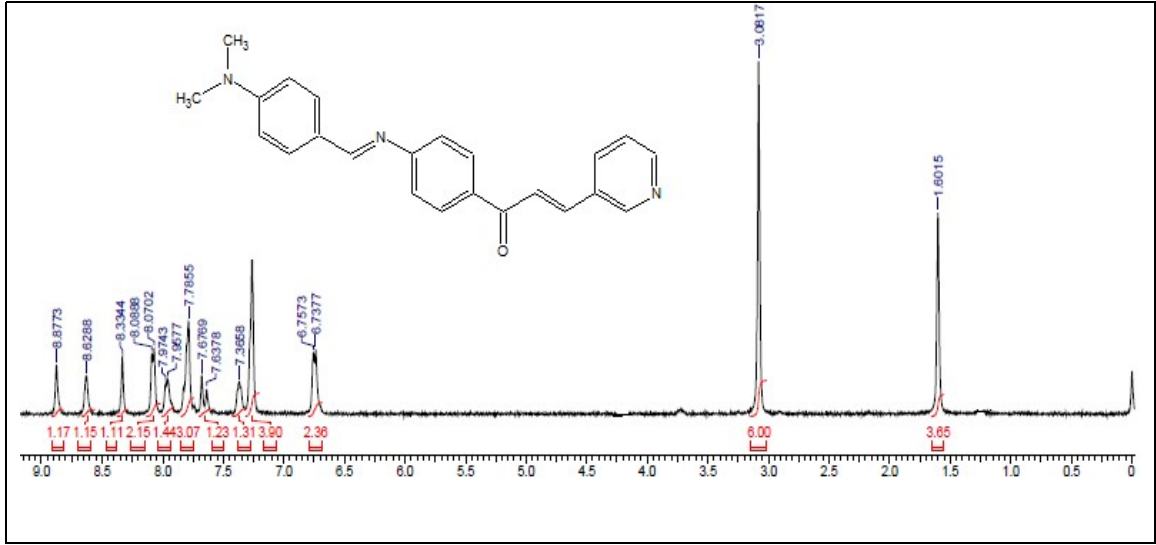
Ek Şekil 10. 4 Nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu, CDCl_3 .



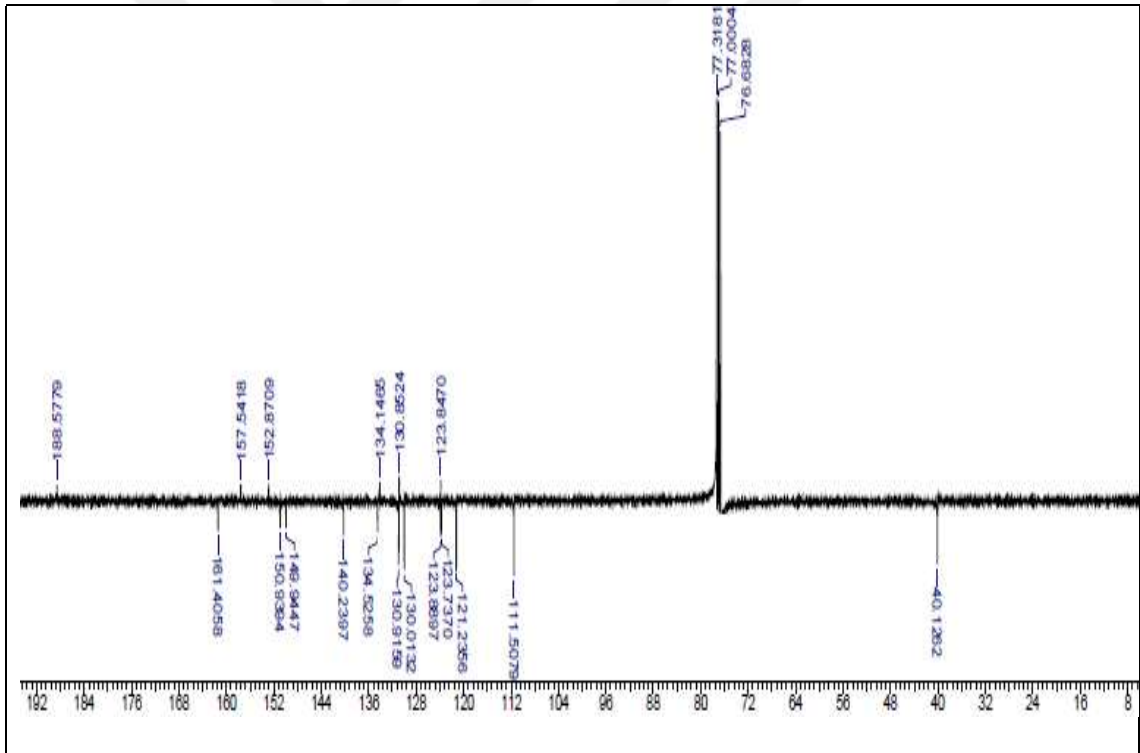
Ek Şekil 11. 4 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl_3 .



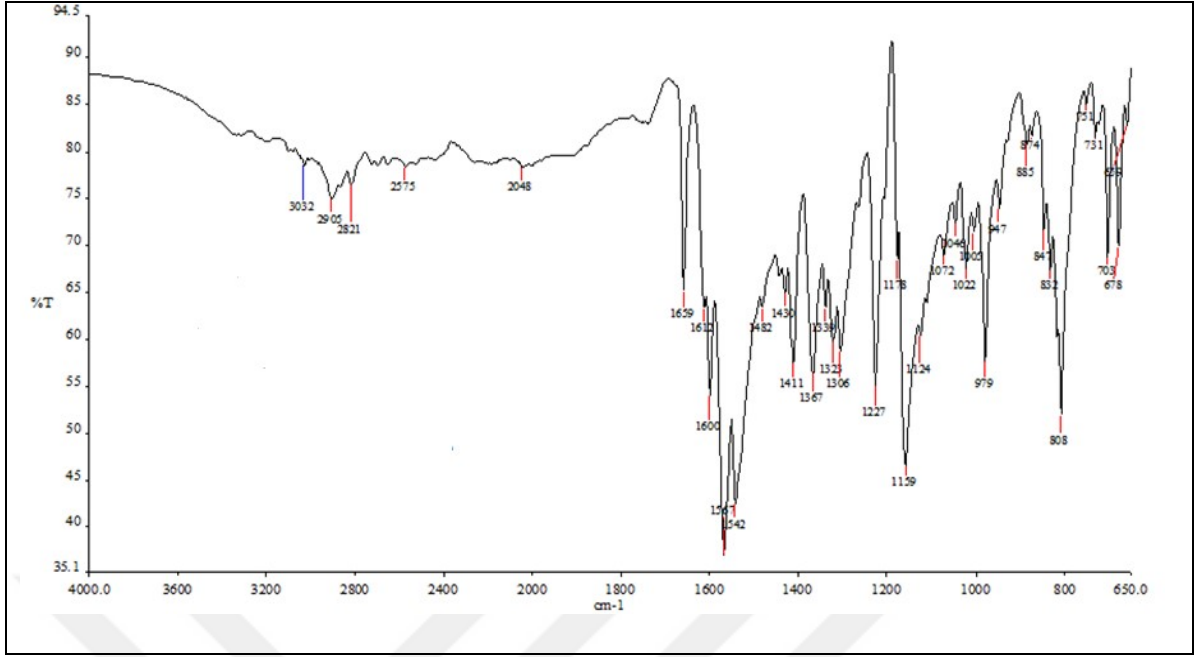
Ek Şekil 12. 4 Nolu bileşiğin IR spektrumu.



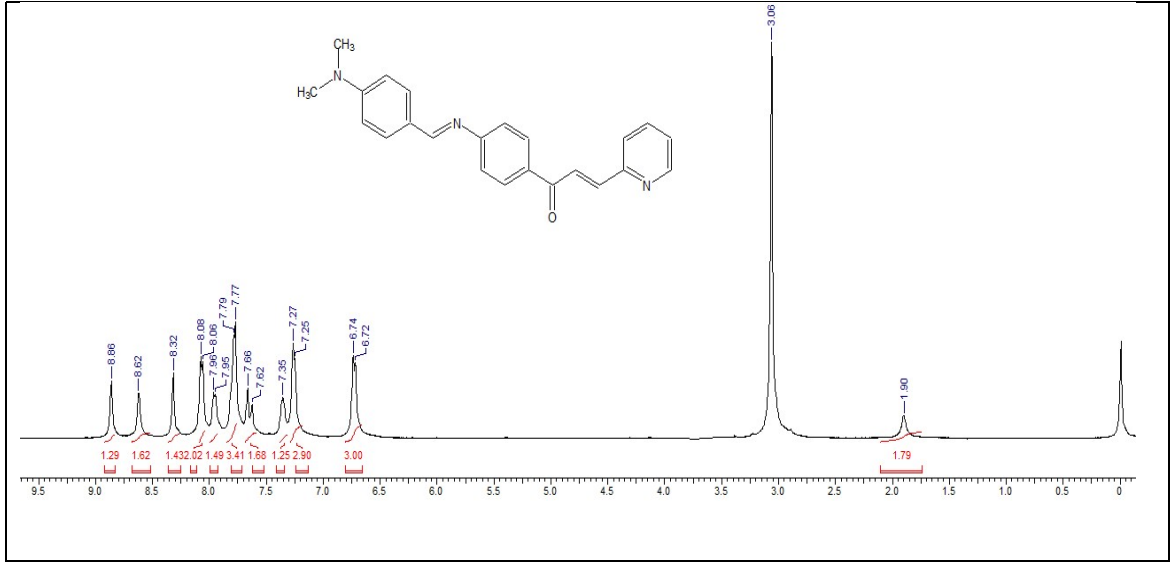
Ek Şekil 13. 5 Nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu, CDCl_3



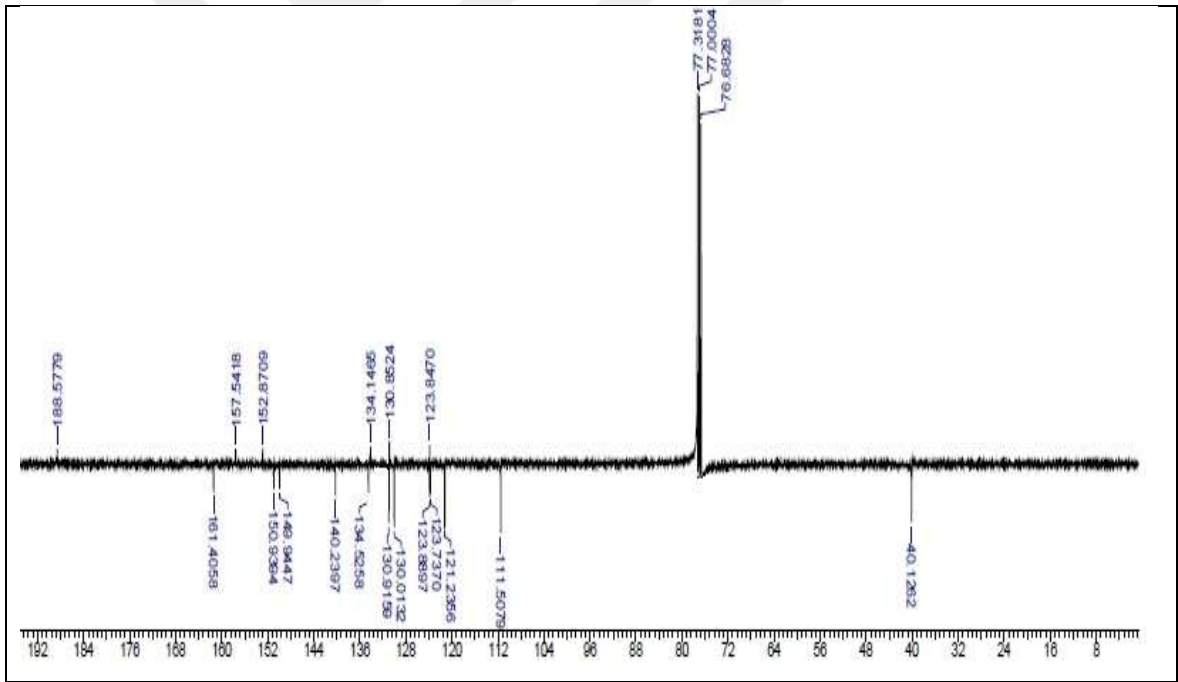
Ek Şekil 14. 5 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl_3



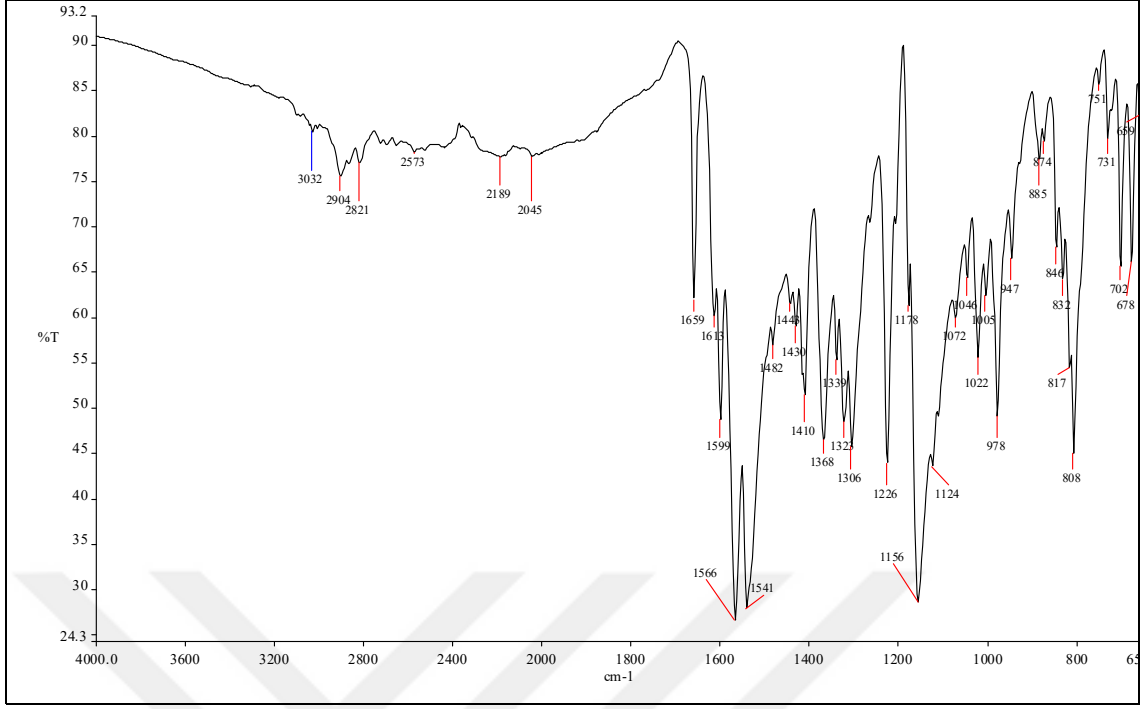
Ek Şekil 15. 5 Nolu bileşiğin IR spektrumu



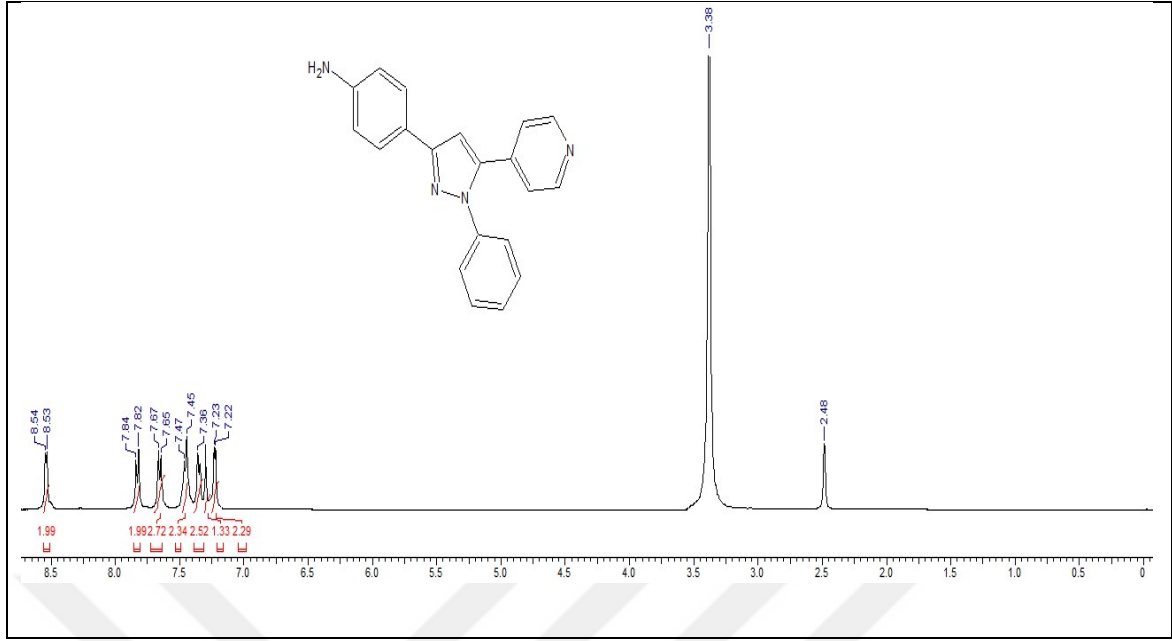
Ek Şekil 16. 6 Nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu, CDCl_3



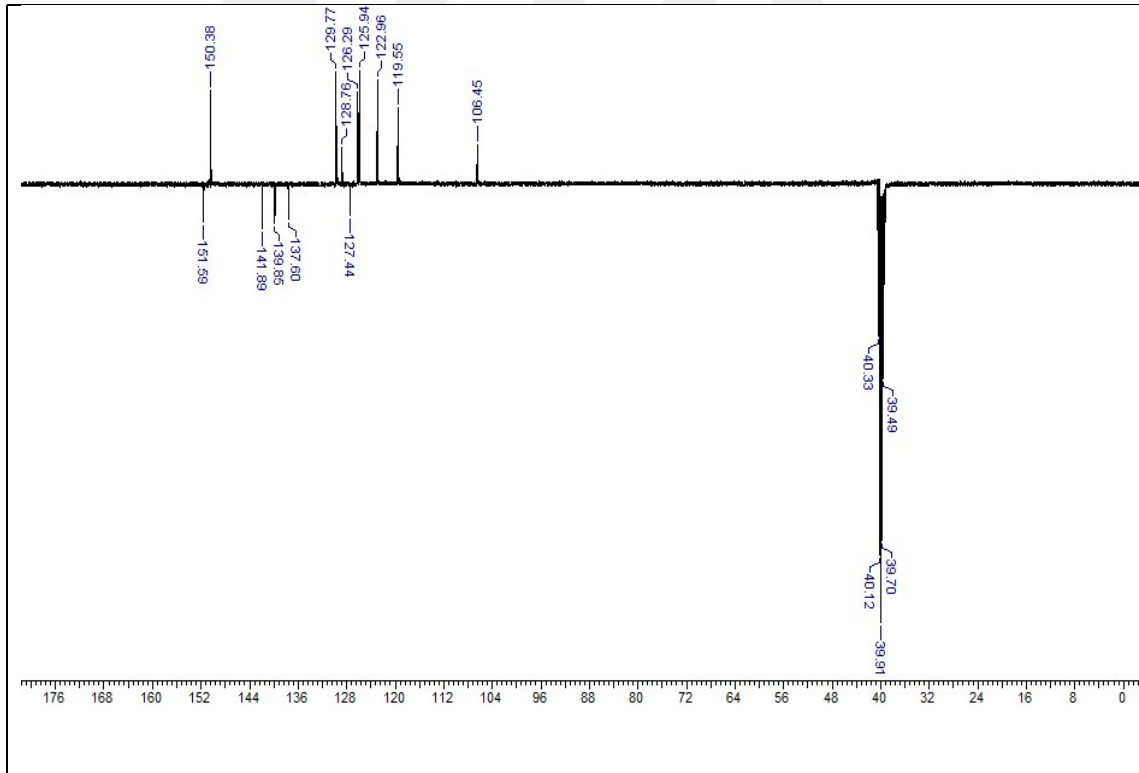
Ek Şekil 17. 6 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl_3



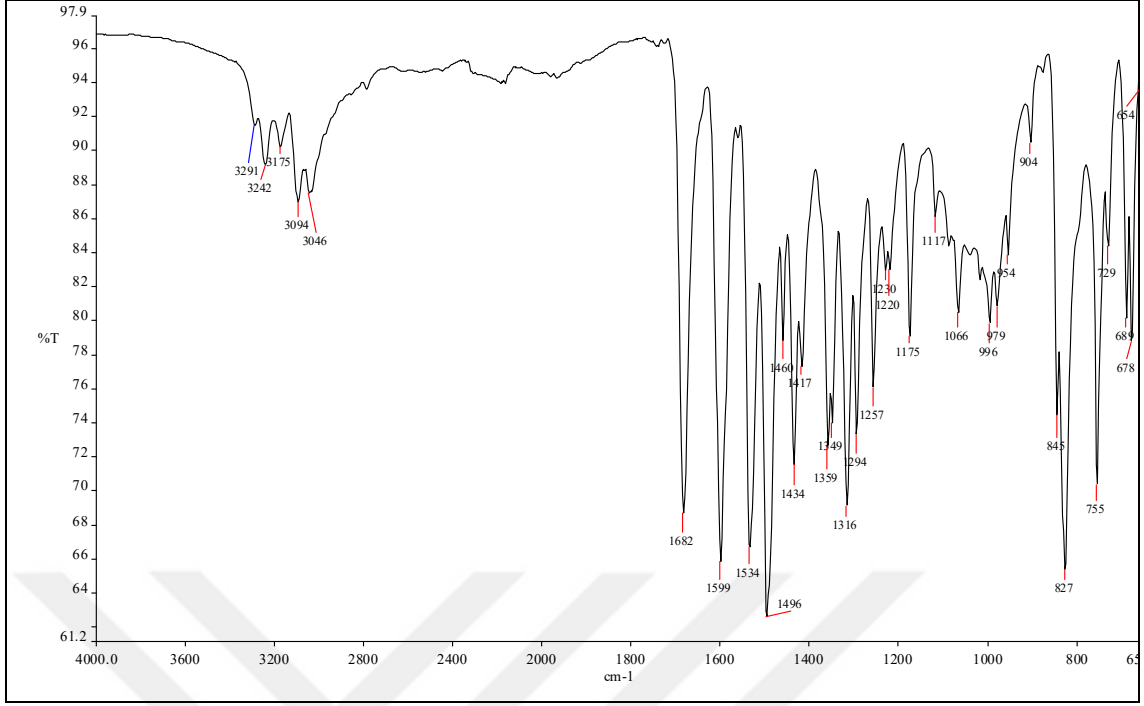
Ek Şekil 18. 6 Nolu bileşiğin IR spektrumu



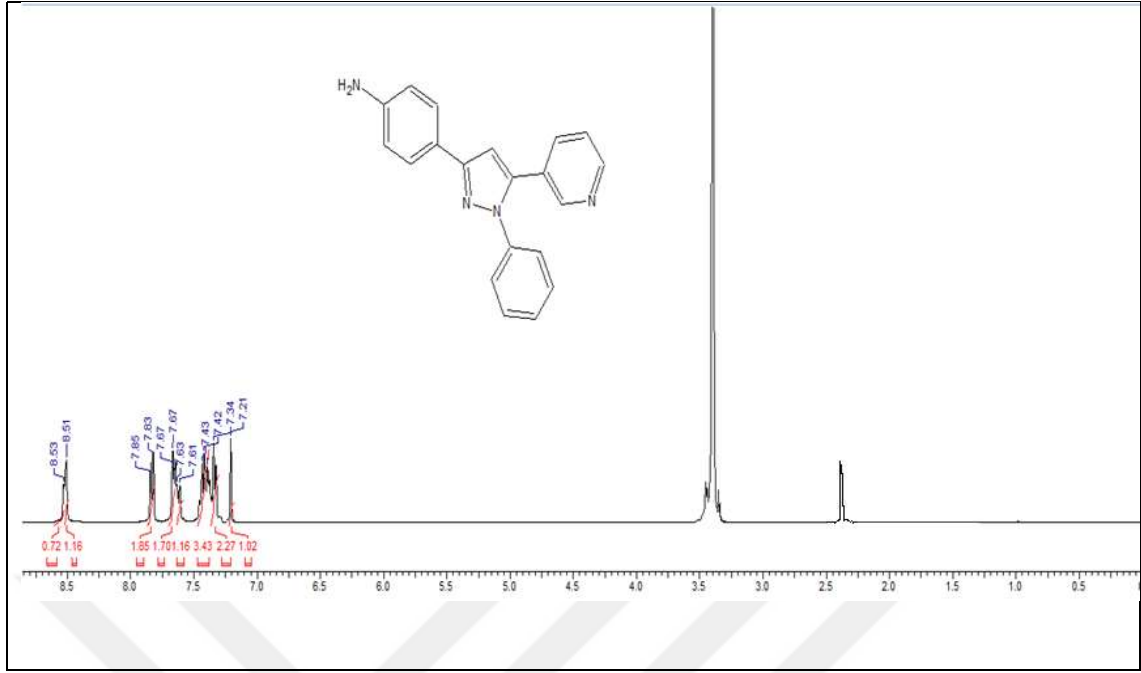
Ek Şekil 19. 7 Nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu, DMSO-d_6



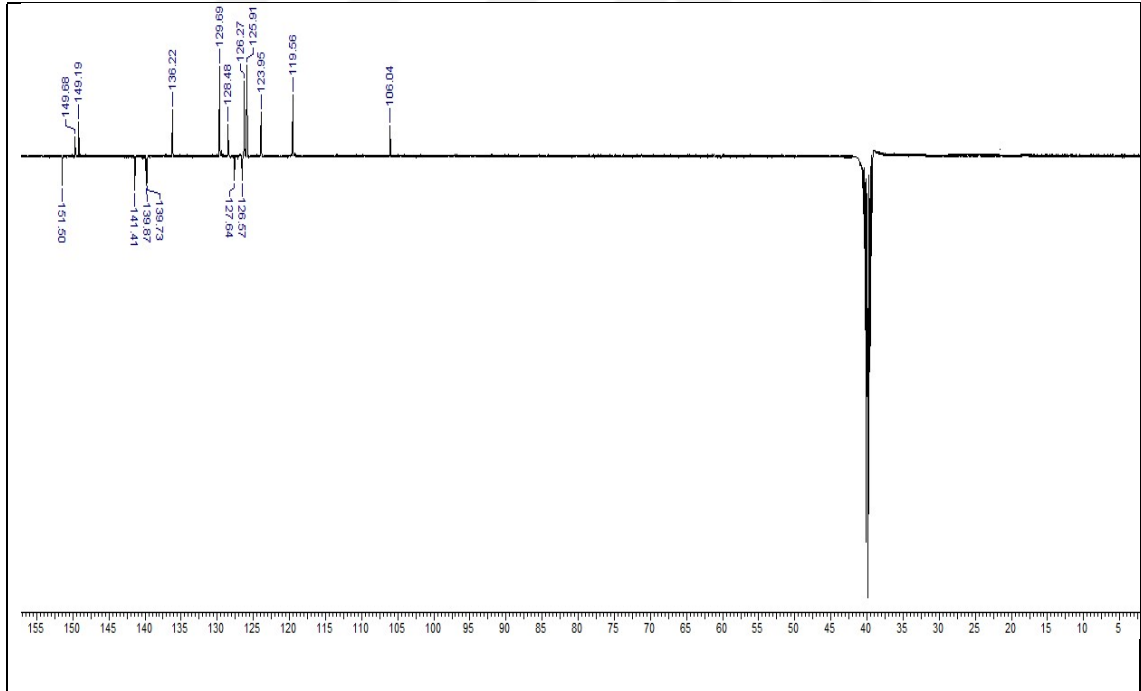
Ek Şekil 20. 7 Nolu bileşiğin APT spektrumu, DMSO-d_6



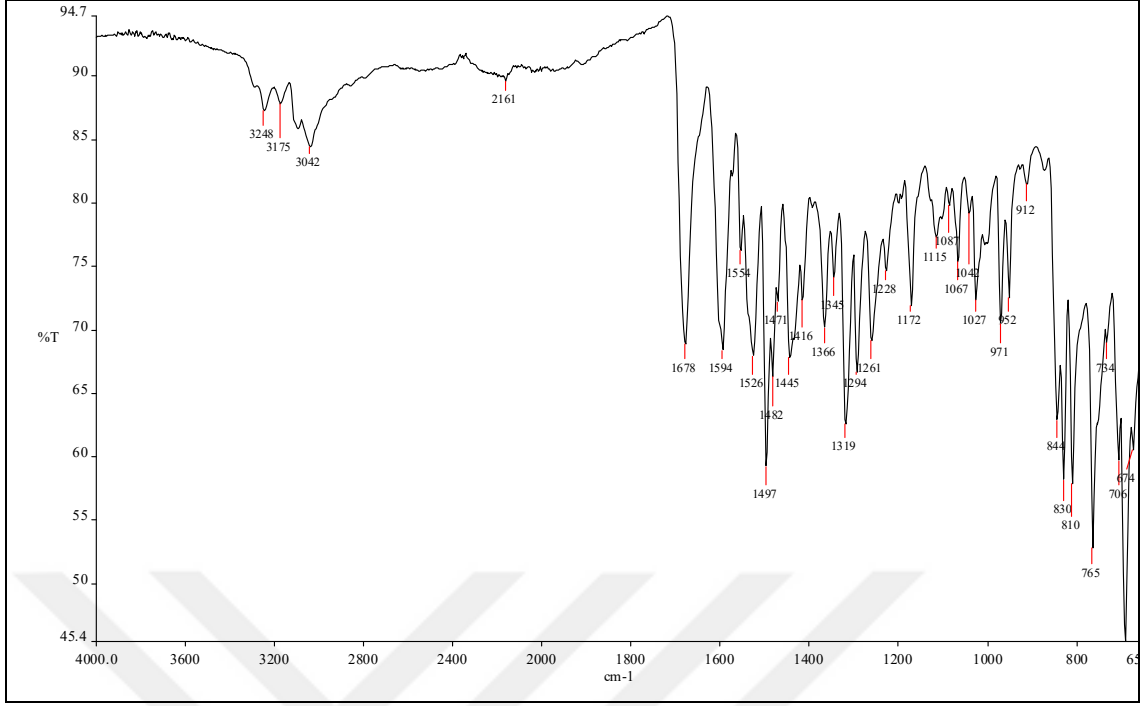
Ek Şekil 21. 7 Nolu bileşiğin IR spektrumu



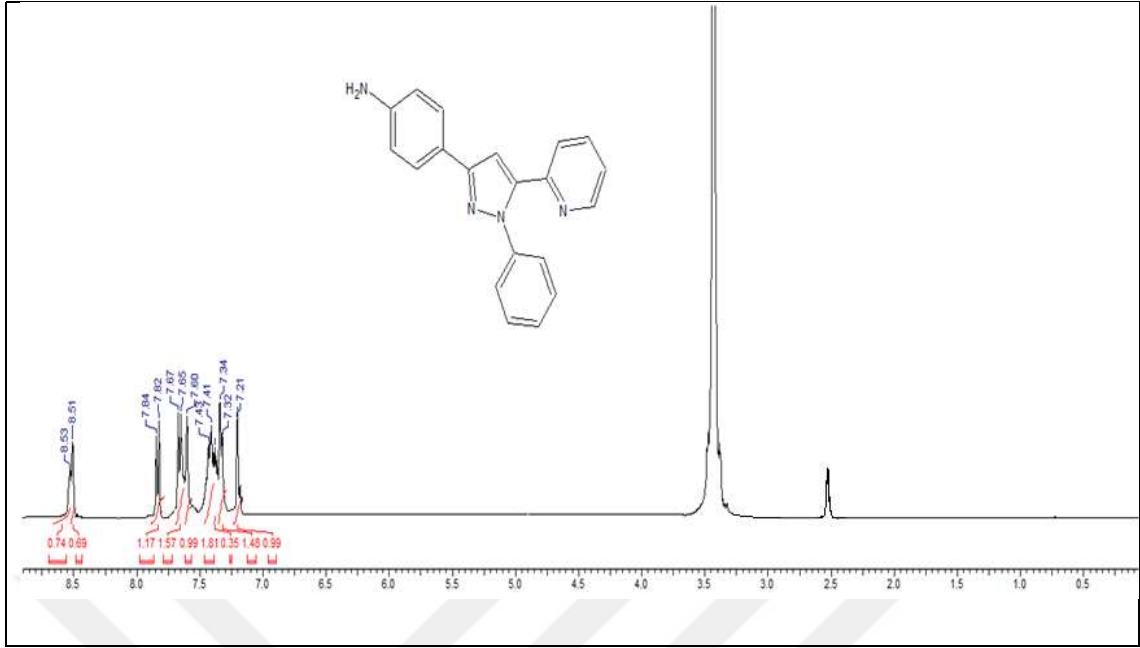
Ek Şekil 22. 8 Nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu, DMSO-d_6



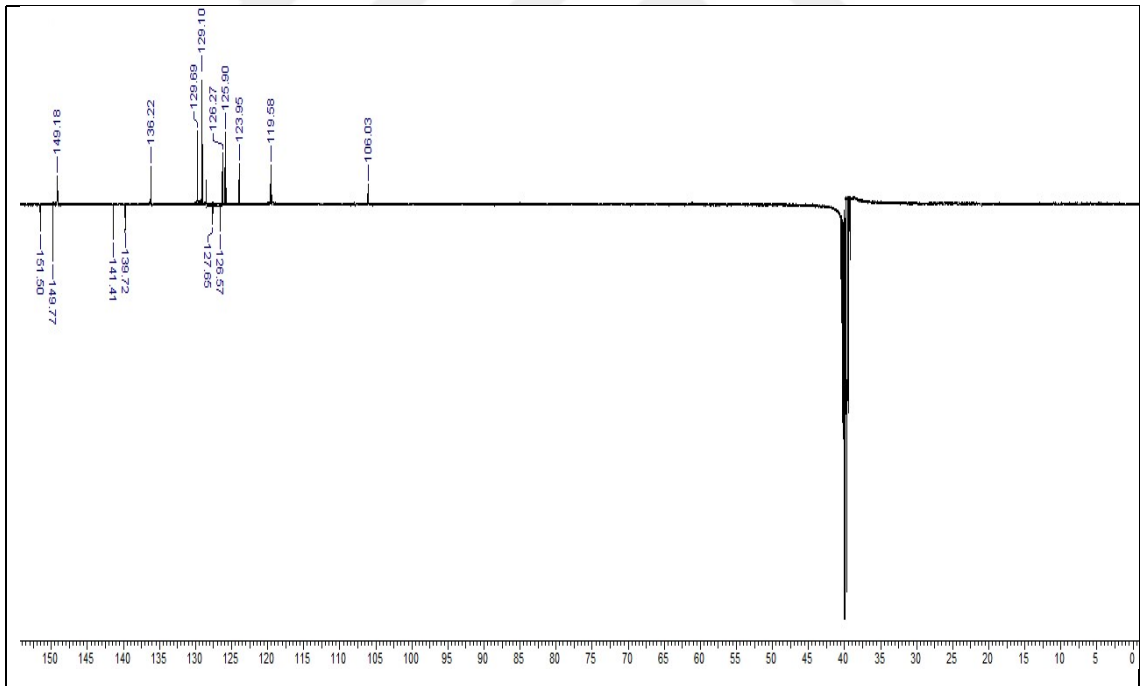
Ek Şekil 23. 8 Nolu bileşiğin APT spektrumu, DMSO-d_6



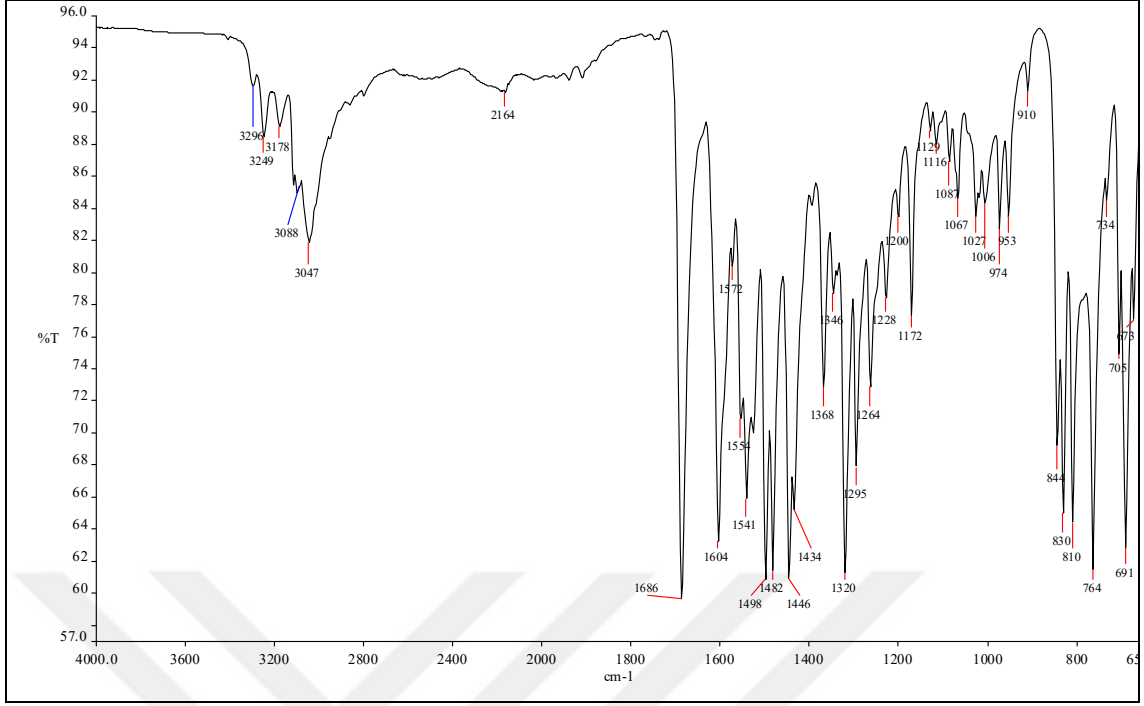
Ek Şekil 24. 8 Nolu bileşiğin IR spektrumu



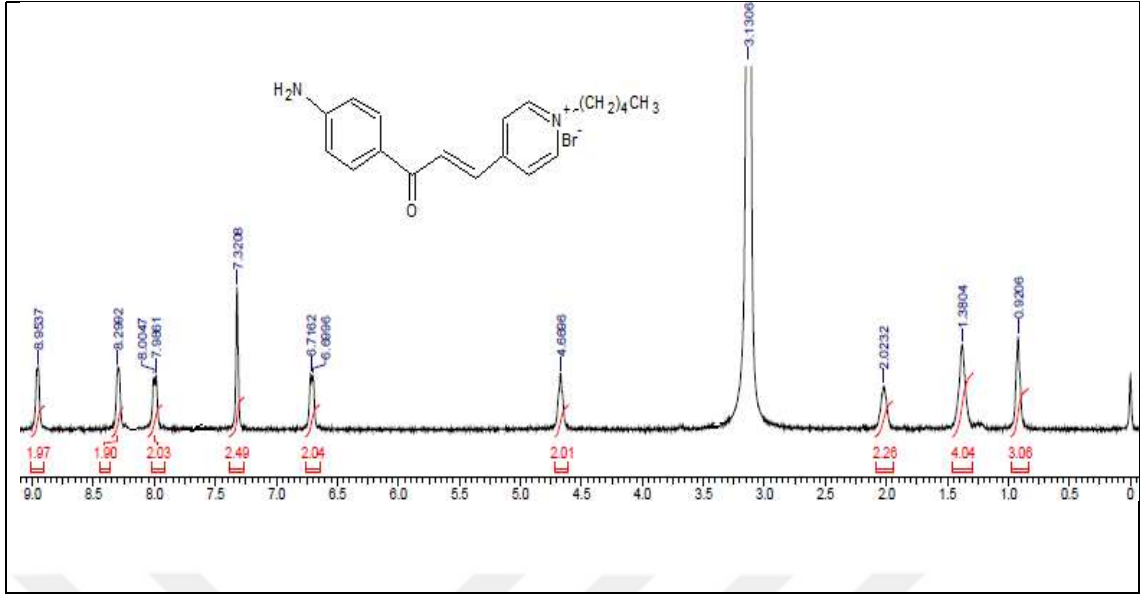
Ek Şekil 25. 9 Nolu bileşiğin ¹H NMR spektrumu, DMSO-d₆



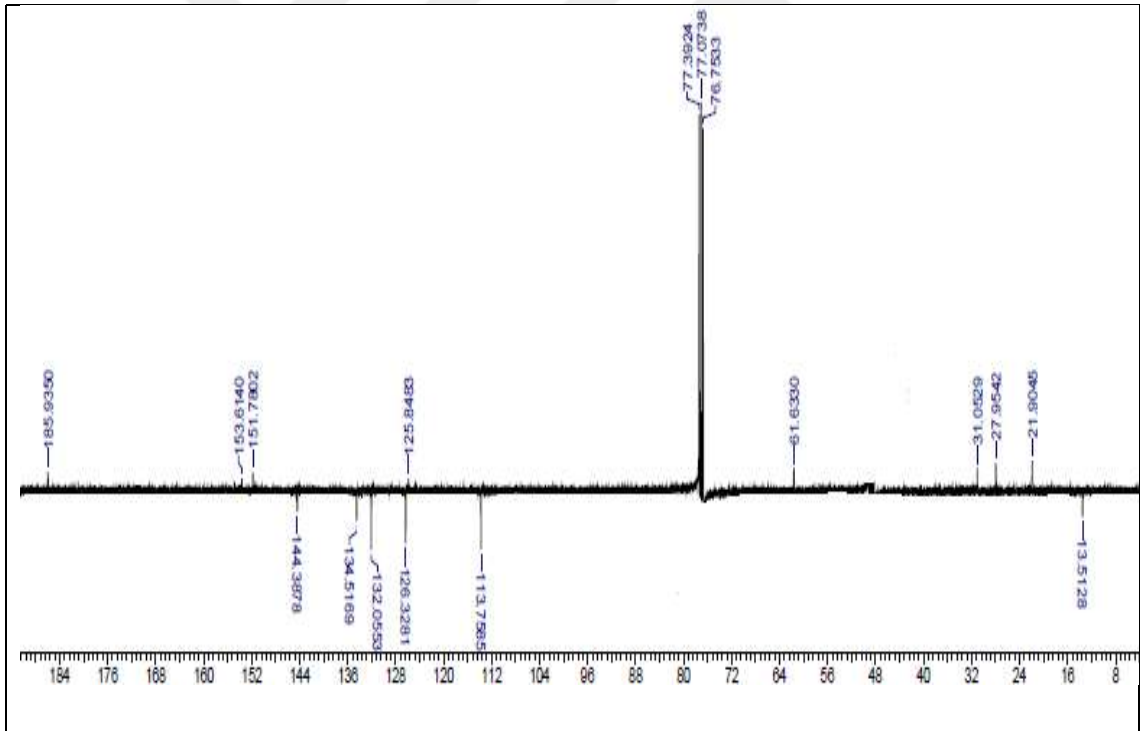
Ek Şekil 26. 9 Nolu bileşiğin APT spektrumu, DMSO-d₆



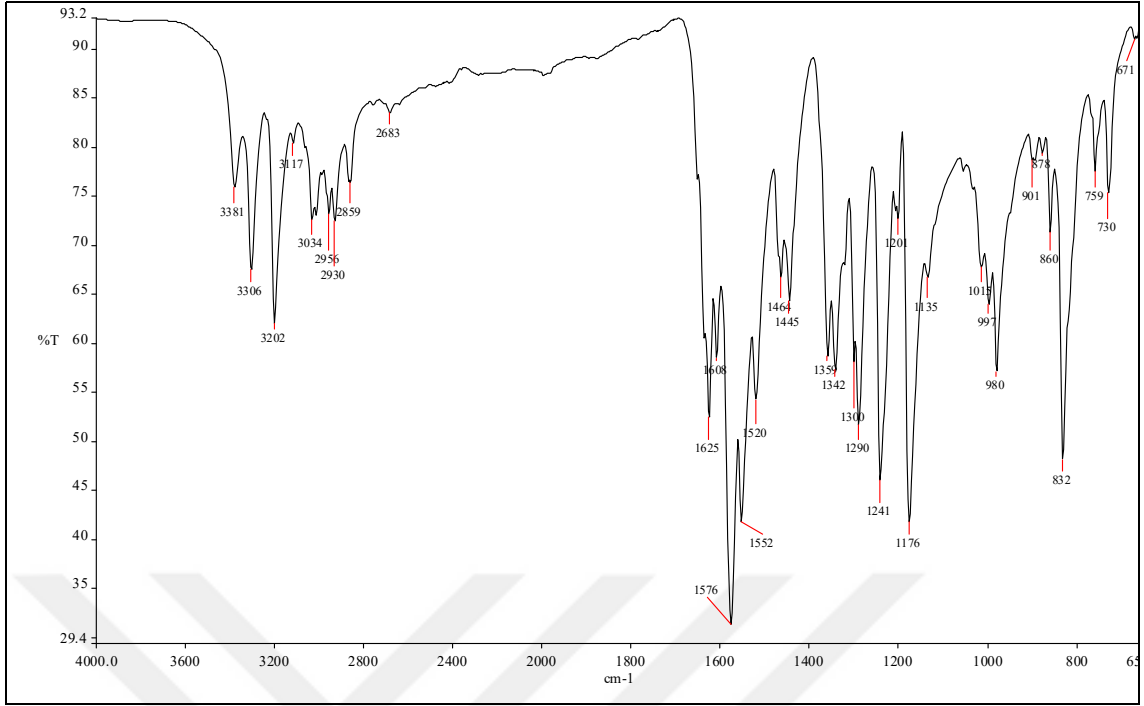
Ek Şekil 27. 9 Nolu bileşiğin IR spektrumu



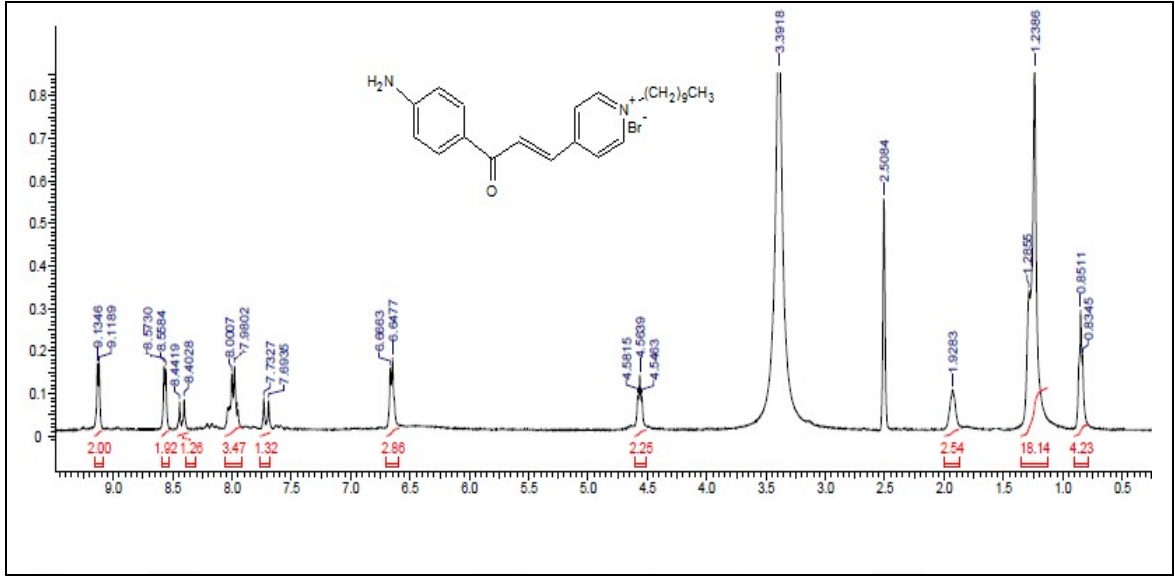
Ek Şekil 28. 10 Nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu, CDCl_3



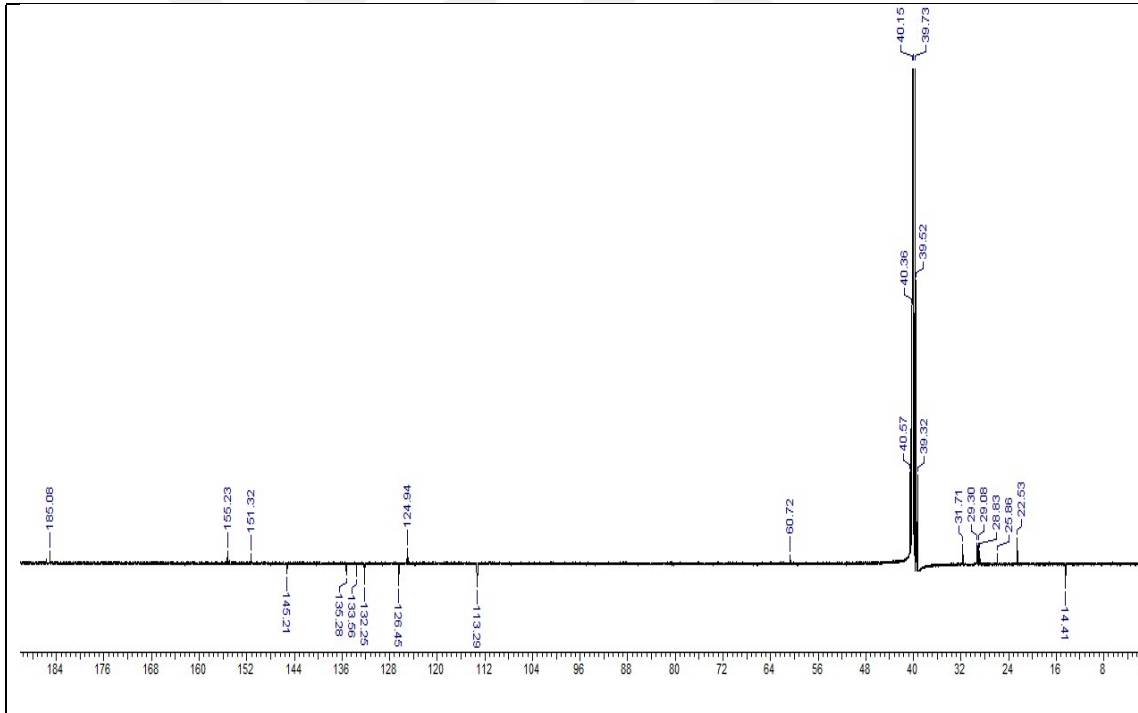
Ek Şekil 29. 10 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl_3



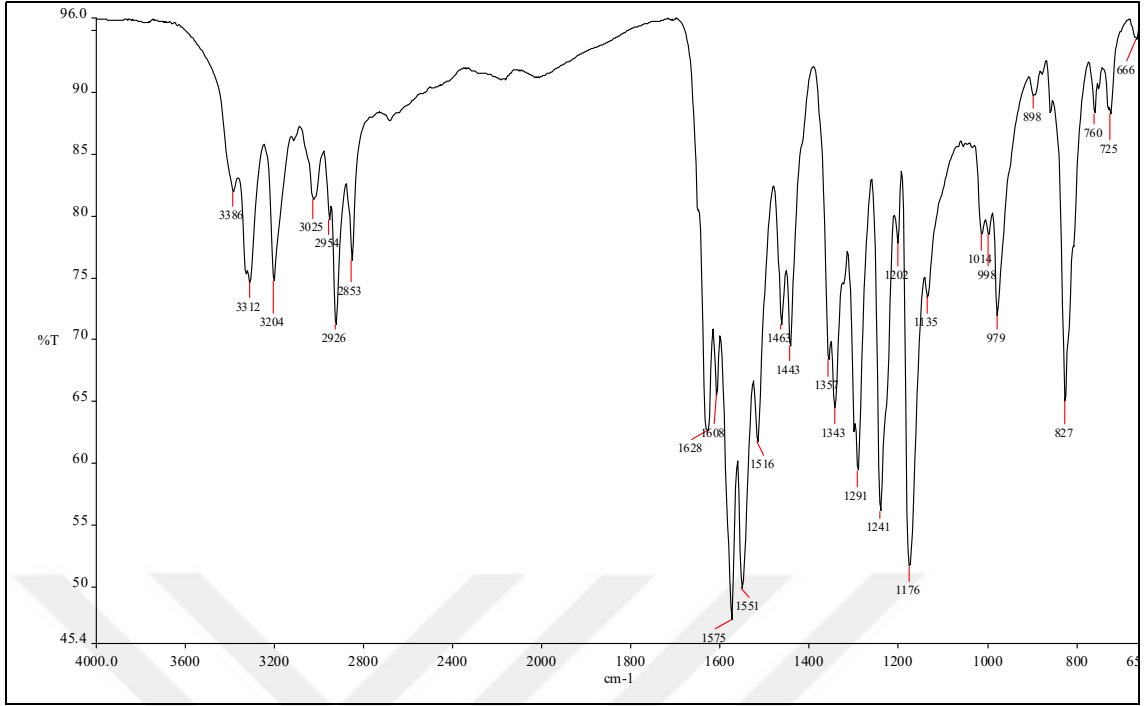
Ek Şekil 30. 10 Nolu bileşiğin IR spektrumu



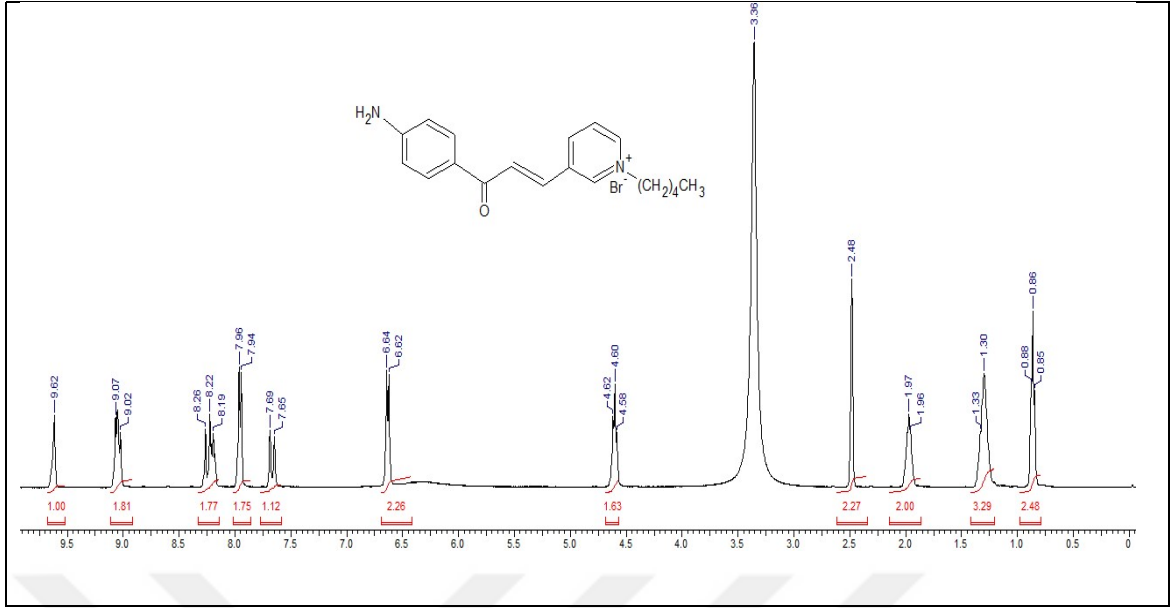
Ek Şekil 31. 11 Nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu, DMSO-d_6



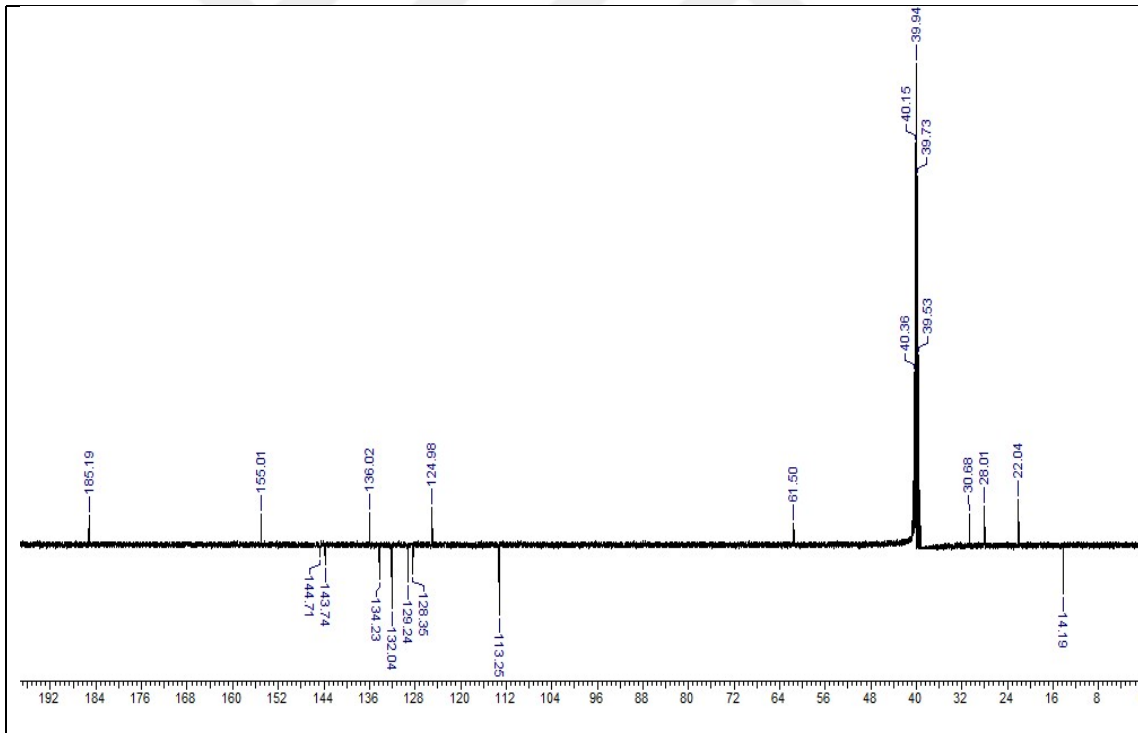
Ek Şekil 32. 11 Nolu bileşiğin APT spektrumu, DMSO-d_6



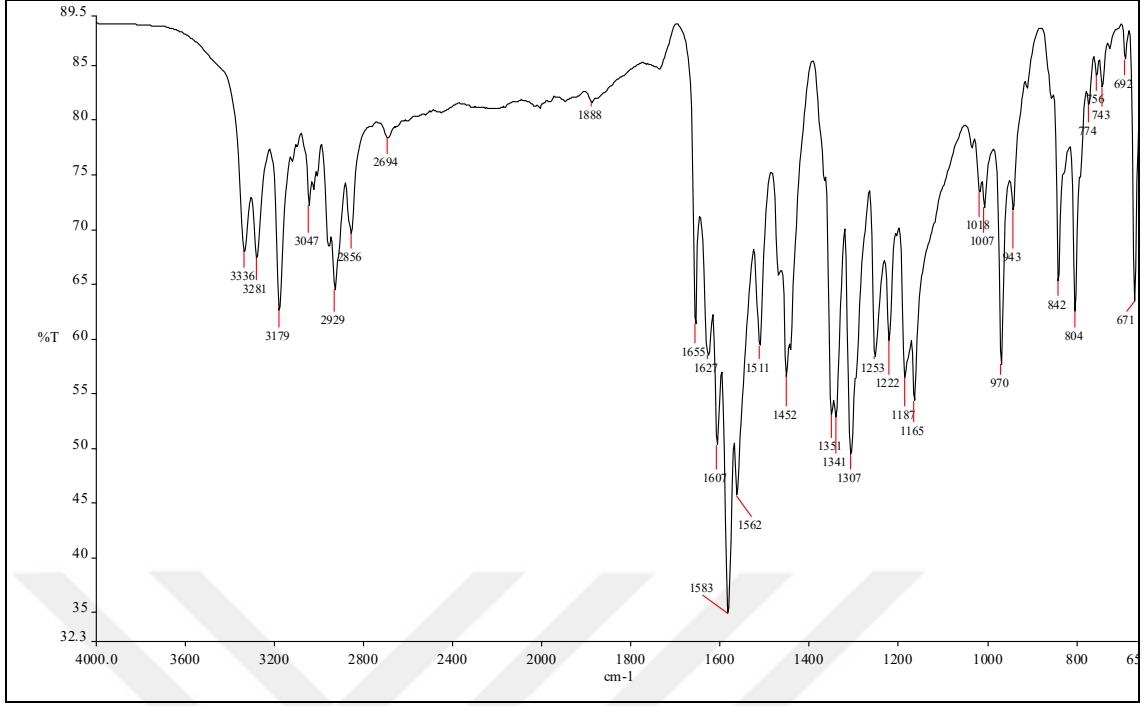
Ek Şekil 33. 11 Nolu bileşiğin IR spektrumu



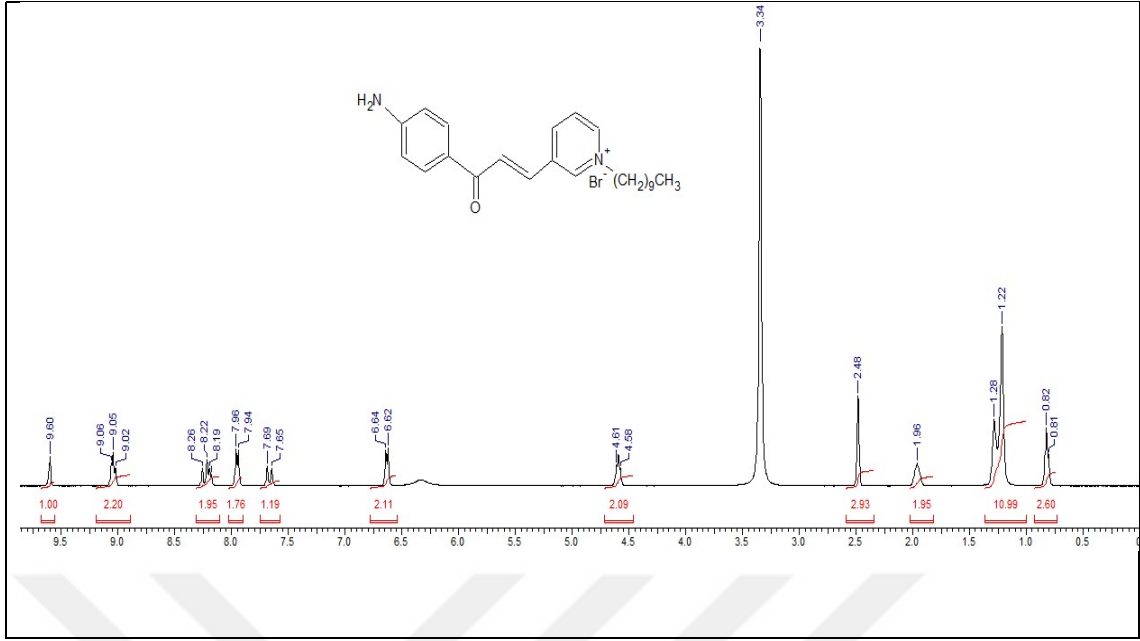
Ek Şekil 34. 12 Nolu bileşiğin ¹H NMR spektrumu, DMSO-d₆



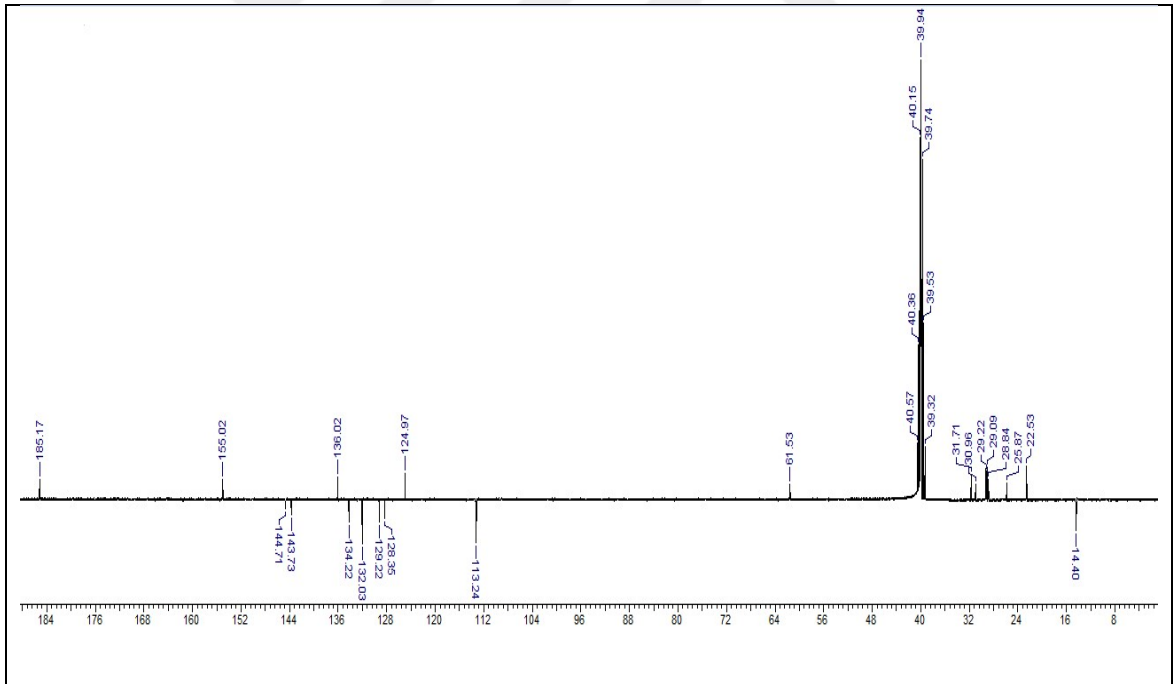
Ek Şekil 35. 12 Nolu bileşiğin APT spektrumu, DMSO-d₆



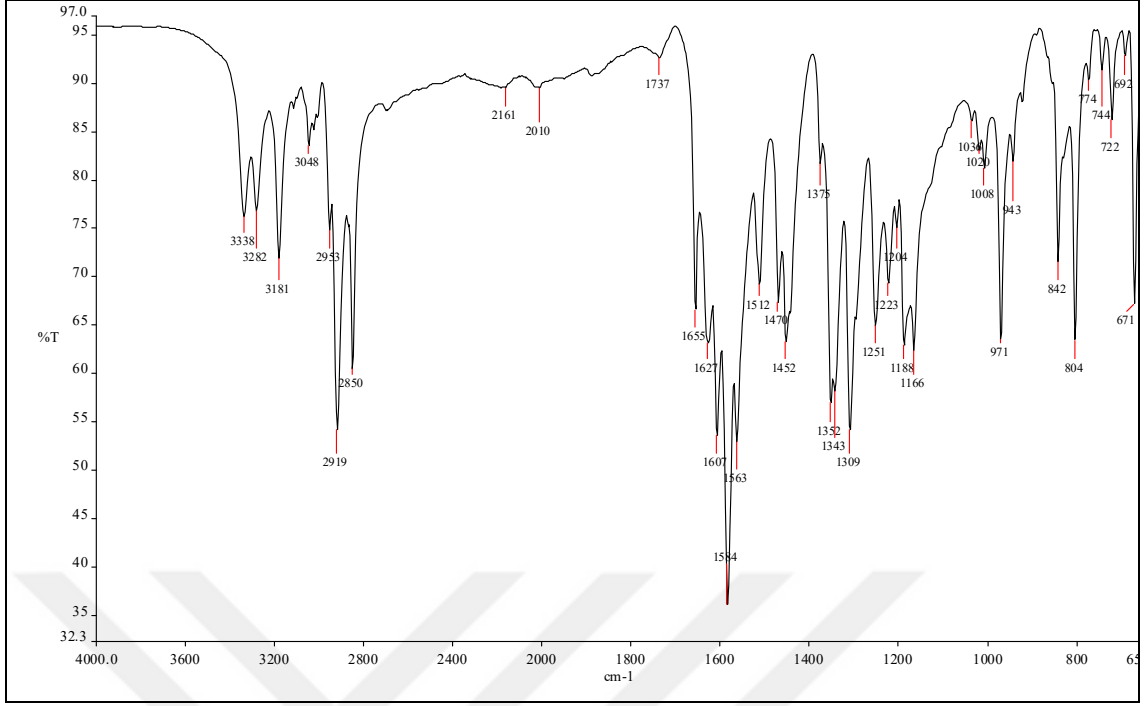
Ek Şekil 36. 12 Nolu bileşiğin IR spektrumu



Ek Şekil 37. 13 Nolu bileşiğin ¹H NMR spektrumu, DMSO-d₆



Ek Şekil 38. 13 Nolu bileşiğin APT spektrumu, DMSO-d₆



Ek Şekil 39. 13 Nolu bileşiğin IR spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

Nedime ÇALIŞKAN, 1987 Rize doğumludur. İlk ve orta öğrenimini Yiğitler Köyü'nde aldı. Liseyi Güneysu Özel İlgi Lisesi'nde tamamladı. 2013 yılında Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü'nden mezun oldu. Aynı yıl Rize Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans eğitimine başladı.

